

**DISERTASI**

**HUBUNGAN KONSUMSI KERANG POKEA (*Batissa violacea* var. *Celebencis*), PROFIL LIPID, NITRIC OXYDE PLASMA, EKSPRESI GEN m-RNA *ENDOTHELIAL NITRIC OXYDE SYNTHASE* DENGAN TEKINAN DARAH PADA MASYARAKAT KECAMATAN SAMPARA, KABUPATEN KONAWE, SULAWESI TENGGARA**

***RELATION of POKEA CLAM (*Batista violacea* var. *Celebencis*) CONSUMPTION, LIPID PROFILE, PLASMA NITRIC OXYDE, ENDOTHELIAL NITRIC OXYDE SYNTHASE m-RNA GENES EXPRESSION WITH BLOOD PRESSURE IN SAMPARA SUBDISTRICT SOCIETY, KONAWE REGENCY, SOUTHEAST SULAWESI***



**I PUTU SUDAYASA**

P0200316004

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**HUBUNGAN KONSUMSI KERANG POKEA (*Batissa violacea var. celebencis*), PROFIL LIPID, NITRIC OXYDE PLASMA, EKSPRESI GEN m-RNA *ENDOTHELIAL NITRIC OXYDE SYNTHASE* DENGAN TEKANAN DARAH PADA MASYARAKAT KECAMATAN SAMPARA, KABUPATEN KONAWE, SULAWESI TENGGARA**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

**I PUTU SUDAYASA**

**P0200316004**

*Kepada*

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**DISERTASI**

**EFEK KONSUMSI KERANG POKEA (*BATISSA VIOLACEA* VAR. *CELEBENCIS VON.MARTEN 1897*) TERHADAP PROFIL LIPID, NITRIC OXYDE PLASMA, EKSPRESI GEN MRNA ENDOTHELIAL NITRIC OXYDE SYNTHASE PADA PENDERITA HIPERTENSI DI KECAMATAN SAMPARA, KABUPATEN KONAWE, SULAWESI TENGGARA.**

Disusun dan diajukan oleh

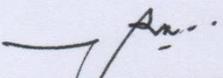
**I Putu Sudayasa**  
**P0200316004**

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 15 Desember 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

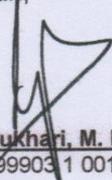
Menyetujui  
Promotor,

  
**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)**  
Nip. 196005041986012002

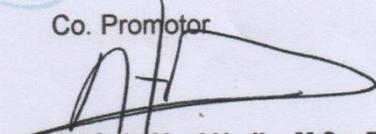
Co. Promotor

  
**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok**  
Nip. 19551019198203 1 001

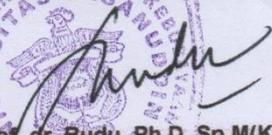
Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

  
**dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)**  
Nip. 19700821 199903 1 001

Co. Promotor

  
**Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc, Ph.D**  
Nip. 196203181988031004

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**  
Nip. 19661213 199503 1 009

## ABSTRAK

**I PUTU SUDAYASA.** *Efek Konsumsi Kerang Pokea (Batissa Violacea Var. Celebensis Von Marten 1897) terhadap Kadar Profil Lipid, Nitric Oxyde Plasma, dan Ekspresi Gen Endothelial Nitric Oxyde Synthase pada Penderita Hipertensi di Kecamatan Sampara Kabupaten Konawe (dibimbing oleh Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, dan Veny Hadju).*

Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh konsumsi kerang pokea (*batissa violacea var, celebensis von Marten 1897*) terhadap kadar *profil lipid, nitric oxyde (NO) plasma*, dan *ekspresi gen endothelial nitric oxyde synthase (eNOS)* pada penderita hipertensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe.

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain *case-control study* melalui pendekatan biologi molekuler. Penelitian dilaksanakan di wilayah Kecamatan Sampara. Sampel sebanyak 60 orang yang terdiri atas 30 sampel kasus dan 30 sampel kontrol yang ditentukan secara purposif. Data diperoleh melalui kuesioner pola konsumsi kerang pokea, kuesioner *semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ-SQ)*, dan hasil pemeriksaan laboratorium terhadap kadar profil lipid, NO plasma, dan ekspresi gen eNOS. Data dianalisis dengan uji *t test* dan regresi linear.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh kadar HDL ( $p= 0,002$ ) terhadap tekanan darah, terdapat perbedaan bermakna kadar NO plasma ( $p= 0,000$ ), dan ekspresi gen eNOS pada penderita hipertensi dan bukan hipertensi. Adapun, konsumsi kerang pokea berpengaruh terhadap kadar profil lipid ( $p= 0,000$ ), NO plasma ( $p= 0,000$ ), dan ekspresi gen eNOS ( $p= 0,000$ ). Kontribusi variabel prediktor terhadap tekanan darah sistolik 60,3% dan tekanan darah diastolik 62,8%. Dengan demikian, terdapat pengaruh HDL terhadap tekanan darah, konsumsi daging kerang pokea terhadap *kadar profil lipid, nitric oxyde (NO) plasma*, dan *ekspresi gen endothelial nitric oxyde synthase (eNOS)* pada penderita hipertensi di Kecamatan Sampara.

Kata kunci: kerang pokea, *profil lipid, nitric oxyde plasma, endothelial nitric oxyde*



## ABSTRACT

**I PUTU SUDAYASA.** *The Effect of Pokea Clamp (*Batissa violacea* var. *celebensis* von Marten 1897) Consumption on Contents of Lipid Profile, Nitric Oxide Plasma, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Hypertension Patients at Sampara District, Konawe Regency* (supervised by Suryani As'ad, Rosdiana Natsir and Veny Hadju).

The research aimed at analyzing the effect of the pokea clamp (*Batissa violacea* var. *celebensis* von Marten 1897) consumption on the contents of the lipid profile, nitric oxide (NO) plasma, and *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) gene expression on the hypertension patients at Sampara District, Konawe Regency.

The research used the observational analytic method with the *case control study* design through the molecular biological approach. The research was conducted at Sampara District. There were 60 samples comprising 30 case samples and 30 control samples. The samples were taken using the *purposive sampling* technique. Data were collected using pokea clam consumption pattern questionnaire, the *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* (SQ-FFQ), and the data of the laboratory examination result on the lipid profile content, NO plasma, eNOS gene expression. The data were analyzed using *t test* and *linear regression* analysis.

The statistical test analysis result indicates that there is the effect of HDL content ( $p=0.002$ ) on the blood pressure. There is the significant difference of the NO plasma content ( $p=0.000$ ), and eNOS gene expression in the hypertension and non-hypertension patients. Whereas, pokea clam consumption has the influence on the contents of the lipid profile ( $p=0.000$ ), NO plasma ( $p=0.000$ ), and eNOS gene expression ( $p=0.000$ ). There is the predictor variable contribution of the systolic blood pressure of 60.3%, diastolic blood pressure of 62.8%

**Key words:** Pokea clam, lipid profile, *Nitric Oxide* plasma, *Endothelial Nitric Oxide Synthase*, hypertension





KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297  
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : I Putu Sudayasa  
NIM : P0200316004  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**Efek Konsumsi Kerang Pokea (Batissa violacea VAR. Celebencis Von. Marten 1897) terhadap Profil Lipid, Nitric Oxyde Plasma, Ekspresi Gen mRNA Endothelial Nitric Oxyde Synthase pada Penderita Hipertensi di Kecamatan Sampara Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Januari 2021

Yang menyatakan,



I Putu Sudayasa

## DAFTAR TIM PENGUJI

**Promotor** : Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Si., Sp.GK (K)

**Ko-Pomotor 1** : Prof. dr. Rosdiana Natsir, Ph.D, Sp.Biok.

**Ko-Promotor 2** : Prof. dr. Venny Hadju, M.Sc., Ph.D.

**Anggota** : 1. Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)  
2. Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK  
3. Prof. Dr. Yusminah Hala, M.Sc.  
4. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc.  
5. Dr. dr. Sri Ramadhani, M.Kes.

## PRAKATA

Segenap rasa syukur patut dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan segala Karunia-Nya, sehingga hasil penelitian dengan judul **HUBUNGAN KONSUMSI KERANG POKEA (*Batissa violacea* var. *celebensis* von Marten 1987), PROFIL LIPID, NITRIC OXYDE PLASMA, EKSPRESI GEN m-RNA *ENDOTHELIAL NITRIC OXYDE SYNTHASE* DENGAN TEKANAN DARAH PADA MASYARAKAT KECAMATAN SAMPARA, KABUPATEN KONAWE, SULAWESI TENGGARA** dapat diselesaikan dengan baik, sebagai syarat menempuh program studi S3 Ilmu Kedokteran, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Penulisan disertasi ini dapat diselesaikan berkat dukungan berbagai pihak. Untuk itulah pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya dan penghargaan kepada yang terhormat, **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Si.,Sp.GK(K)** selaku Promotor, **Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D.,Sp.Biok(K)** dan **Prof. dr. Veni Hadju,M.Sc., Ph.D**, selaku Ko-promotor yang dengan penuh kesabaran, kearifan dan sangat bijaksana dalam memberikan bimbingan, arahan koreksi, pengembangan ide dan saran dalam penyelesaian disertasi ini.

Demikian pula penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A**, selaku Rektor Universitas Hasanudddin yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk menempuh pendidikan Program Doktor Studi Ilmu Kedokteran Universitas Hasanudddin
2. **Prof. Dr. Muhammad Zamrun F., S.Si., M.Si, M.Sc**, selaku Rektor Universitas Halu Oleo, Kendari yang telah memberikan izin dan dukungan penuh baik material maupun non materil, dalam melanjutkan program S3 pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

3. **Prof. Dr. M. Budu, M.Med.Ed., M.Sc., Sp.M (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang telah memberikan kesempatan dan kelancaran kepada penulis dalam menempuh pendidikan di Program Studi S3 Ilmu Kedokteran.
4. **dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D, Sp.GK(K)**, sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter bidang Ilmu Kedokteran beserta staf, yang penuh kesabaran dan tidak henti-hentinya mengingatkan kemajuan studi penulis serta memberi motivasi dan bantuan mencari solusi atas kesulitan agar studi dapat segera diselesaikan
5. Penguji eksternal, **Prof. Dr. Yusminah Hala, M.Sc.**, atas segala saran, koreksi, dan masukannya dalam penyelesaian disertasi
6. Dosen penguji, **Prof. dr. Mohammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K), Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc., dan Dr. dr. Sri Ramadhani, M.Kes.**, atas segala saran, koreksi, dan masukannya dalam proses penyelesaian disertasi
7. **Dr. dr. Juminten Saimin, Sp. OG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo, Kendari atas dukungan serta bantuan baik materil maupun nonmaterial dalam menyelesaikan studi S3 Ilmu Kedokteran
8. Para Dosen Penanggung Jawab Mata Kuliah Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanudddin, atas ilmu yang sangat berharga yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh Pendidikan S3 Ilmu Kedokteran.
9. Camat Sampara, dan Kepala Puskesmas Sampara, Kabupaten Konawe Sulawesi Tenggara, beserta staf dan jajarannya, yang telah memberikan ijin serta bantuan selama penulis melakukan penelitian
10. Istri tercinta, dr. Putu Agustin Kusumawati, dan anak-anak tersayang, Abiradama Sudayasa, Ayikacantya Sudayasa, yang dengan penuh perhatian, kasih sayang telah memberikan dukungan dan senantiasa menjadi penyemangat buat penulis selama menempuh Pendidikan S3 Ilmu Kedokteran.

11. Saudara Ns. Laode Alifariki,S.Kep.,M.Kes., Dr. Ns. Adius Kusnan, S.Kep., M.Kes., yang sudah banyak memberikan dukungan dan motivasi baik secara material, waktu maupun moral selama menempuh pendidikan.
12. Segenap sahabat Angkatan 2016 S3 Ilmu Kedokteran, dan sahabat lainnya yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang selalu saling membantu, untuk menyelesaikan hasil penelitian disertasi ini.
13. Seluruh tim peneliti, yang telah memberikan bantuan tenaga, waktu serta pikiran dalam penyelesaian laporan hasil penelitian disertasi ini.  
Teristimewa kepada kedua orang tua, **I Nengah Resa**, dan **Ni Wayan Madia**, beserta kerabat dan keluarga tercinta yang berada di Bali, terima kasih atas doa yang selalu terucapkan setiap saat serta dukungan moralnya selama ini. Semua itu tidak akan mampu dibalas dalam bentuk apapun.

Sekali lagi ungkapan rasa terimakasih yang tak terhingga serta panjatan doa kepada Tuhan Yang Mahaesa, semoga seluruh bantuan, simpati dan doa yang disampaikan untuk penulis mendapat balasan dan pahala yang berlimpah dari Tuhan Yang Maha Kuasa. Mohon kritikan, saran dan koreksi untuk penyempurnaan hasil penelitian disertasi ini sehingga dapat bermanfaat bagi masyarakat, dan pengembangan ilmu pengetahuan.

**Makassar, Desember 2020**

**Penulis**

**I PUTU SUDAYASA**

## ABSTRAK

**I PUTU SUDAYASA, Hubungan Konsumsi Kerang Pokea (*Batissa violacea var. celebencis* von Marten 1897), Kadar Profil Lipid, Nitric Oxyde Plasma, Ekspresi Gen m-RNA *Endothelial Nitric Oxyde Synthase* dengan Tekanan Darah pada Masyarakat Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe (Dibimbing oleh Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, Veny Hadju)**

Kerang pokea terdiri dari protein 50,48%, lemak 6,86%, karbohidrat 29,13%, serat 5,53%, dan air 2,70%, dimanfaatkan sebagai pangan konsumsi bersumber protein oleh masyarakat Kecamatan Sampara. Kebiasaan konsumsi, kadar profil lipid berhubungan dengan kejadian hipertensi. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan konsumsi kerang pokea (*Batissa violacea var. celebencis* von Marten 1897) dengan kadar profil lipid, nitric oxyde (NO) plasma, ekspresi gen m-RNA *endothelial nitric oxyde synthase* (eNOS) dan tekanan darah pada masyarakat Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe.

Metode penelitian berupa analitik observasional dengan desain *case-control study* melalui pendekatan biologi molekuler. Lokasi penelitian di Kecamatan Sampara. Jumlah sampel sebanyak 60 orang yang terdiri dari 30 sampel kasus dan 30 sampel kontrol dengan menggunakan teknik *purposive sampling*. Data konsumsi kerang pokea diambil dengan kuesioner *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* (FFQ-SQ), sedangkan pemeriksaan laboratorium terhadap kadar profil lipid, NO plasma, dan ekspresi gen m-RNA eNOS. Analisis data dilakukan dengan uji *Spearman rho* dan *chi-square*.

Hasil analisis uji statistik menunjukkan, konsumsi kerang pokea berpengaruh terhadap kadar profil lipid ( $p=0,000$ ), NO plasma ( $p=0,000$ ), dan ekspresi gen eNOS ( $p=0,000$ ). Tidak ada hubungan konsumsi kerang pokea, kadar Kolesterol Total, Trigliserida, dan *Low Density Lipoprotein* (LDL), kadar NO Plasma dan ekspresi gen m-RNA eNOS ( $p>0,05$ ), sedangkan ada hubungan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) ( $p=0,002$ ) dengan tekanan darah pada responden hipertensi dan normotensi.

Kesimpulan penelitian ini, menunjukkan konsumsi daging kerang pokea berpengaruh terhadap kadar profil lipid, nitric oxyde (NO) plasma, dan ekspresi gen m-RNA *endothelial nitric oxyde synthase* (eNOS). Namun konsumsi kerang pokea, kadar profil lipid, kadar NO Plasma, dan ekspresi gen mRNA eNOS, tidak berhubungan dengan tekanan darah pada masyarakat Kecamatan Sampara, Konawe, Sulawesi Tenggara.

**Kata Kunci.** Kerang Pokea, Profil Lipid, Nitric Oxyde Plasma, *Endothelial Nitric Oxyde Synthase*, Hipertensi, Normotensi

## ABSTRACT

**I PUTU SUDAYASA, *Relation of Consumption of Pokea Clam (Batissa violacea var. celebencis von Marten 1897), Lipid Profile, Nitric Oxyde Plasma, Endothelial Nitric Oxyde Synthase m-RNA Gene Expression, with Blood Pressure in Sampara District Society, Konawe District (Supervised by Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, Veny Hadju)***

*Pokea clams were used as protein source food consumption by the people of Sampara District. Pokea clam consist of 50.48% protein, 6.86% fat, 29.13% carbohydrate, 5.53% fiber, and 2.70% water. Consumption habits, lipid profile levels are associated with the incidence of hypertension. The purpose of this study was to analyze the effect of consumption of Pokea clam (Batissa violacea var. Celebencis von Marten 1897) on levels of lipid profile, nitric oxyde (NO) plasma, expression of endothelial nitric oxyde synthase (eNOS) genes with blood pressure in Sampara District Society, Konawe District, Southeast Sulawesi.*

*This research uses observational analytic method with case-control study design through molecular biology approach. Research sites in the Sampara District area. The total sample of 60 people consisting of 30 case samples and 30 control samples using purposive sampling technique. Data were collected using Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire and data from laboratory tests on lipid profile levels, NO plasma, and m-RNA eNOS gene expression. Data analysis with t test and linear regression.*

*The results showed, there are influences consumption of pokea clam to Lipid Profile (0.000), NO plasma ( $p=0,000$ ), and eNOS gene expression ( $p=0,000$ ). There are no relation of pokea consumption, total cholesterol, triglyceride, Low Density Lipoprotein, NO plasma and eNOS gene expression ( $p>0.005$ ), while High Density Lipoprotein ( $p=0,002$ ) correlated with blood pressure in hypertension and normotension respondents.*

*The conclusion of this study, showed that there are an influences consumption of pokea clam meat on the levels of lipid profile, nitric oxyde (NO) plasma, and mRNA expression of endothelial nitric oxyde synthase (eNOS) genes. While consumption of pokea clam meat on the levels of lipid profile, nitric oxyde (NO) plasma, mRNA expression of endothelial nitric oxyde synthase (eNOS) genes not correlated with blood pressure in Sampara Subdistrict Society, Konawe Regency, Southeast Sulawesi.*

**Keywords :** *Pokea clam, Lipid Profile, Nitric Oxyde Plasma, Endothelial Nitric Oxyde Synthase, Hypertension, Normotension*

## DAFTAR ISI

SAMPUL JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	lii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
DAFTAR TIM PENGUJI.....	v
PRAKATA .....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	12
C. Tujuan Penelitian .....	12
1. Tujuan Umum .....	12
2. Tujuan Khusus.....	13
D. Manfaat Penelitian .....	14
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>15</b>
A. Kajian Umum Kepustakaan .....	15
1. Kajian Umum Hipertensi.....	15
2. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Hipertensi.....	34
3. Kajian Khusus Pola Konsumsi .....	43
4. Tinjauan Umum Polimorfisme Gen .....	47
5. Tinjauan Umum Endotel Pembuluh Darah .....	50
6. Tinjauan Umum Polymerase Chain Reactiona (PCR) .....	67
7. Tinjauan Khusus Kerang Pokea .....	70
B. Kerangka Teori .....	81

C. Kerangka Konsep .....	82
Variabel Penelitian.....	82
Definisi Operasional Variabel .....	83
D. Hipotesis Penelitian .....	87
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>88</b>
A. Rancangan Penelitian .....	88
B. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	88
C. Populasi dan Sampel Penelitian .....	88
Besar Sampel .....	89
D. Instrumen Penelitian .....	91
Teknik Pengumpulan Data .....	91
E. Aspek Etika Penelitian.....	99
F. Teknik Analisis Data .....	100
G. Alur Penelitian .....	101
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>102</b>
A. Hasil Penelitian.....	102
B. Pembahasan Hasil Penelitian.....	116
C. Keterbatasan Penelitian .....	139
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>140</b>
A. Kesimpulan.....	140
B. Saran.....	140
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>141</b>
Lampiran.....	152

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1.	Klasifikasi Hipertensi untuk usia $\geq$ 18 tahun (JNC VII).....	20
Tabel 2.	Modifikasi Gaya Hidup.....	32
Tabel 3.	Target Fungsional dan Fungsi Spesifik Sel Endotel.....	51
Tabel 4	Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Penelitian. ....	106
Tabel 5	Analisis Hubungan Konsumsi Daging Kerang Pokea, Kadar Profil Lipid, Kadar <i>Nitric Oxyde</i> plasma, Ekspresi Gen m-RNA <i>endhotelial Nitric Oxyde Sythase</i> (eNOS) dengan Tekanan Darah pada responden Hipertensi dan Normotensi.....	108
Tabel 6	Analisis Hubungan IMT, Asupan Konsumsi Lipid, Protein, Karbohidrat dan Natrium dengan Tekanan Darah pada Responden Hipertensi dan Normotensi.....	110
Tabel 7	Analisis Pengaruh Pola Konsumsi Daging Kerang Pokea dengan kadar Profil Lipid, <i>Nitric Oxyde</i> , dan Ekspresi Gen m-RNA eNOS pada responden penelitian.....	111
Tabel 8	Analisis Perbedaan Hubungan Konsumsi Kerang Pokea dengan Kadar Profil Lipid, Kadar NO Plasma, dan Ekspresi Gen mRNA eNOS pada hipertensi dan normotensi.....	112

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1.	Komponen dari Sistem Renin Angiotensin Aldosteron .....	23
Gambar 2.	Peran Penting Curah Jantung dan Resistensi Perifer Dalam Mengendalikan Tekanan Darah,,,,,..... ,	25
Gambar 3.	Patofisiologi Hipertensi .....	28
Gambar 4.	Komplikasi Hipertensi .....	30
Gambar 5.	Mekanisme Reseptor Pada Regulasi Tekanan Darah .....	48
Gambar 6.	Mikroanatomi dari pembuluh darah kapiler .....	50
Gambar 7.	Sel Endotel Sebagai Regulator dari Sel-sel Otot Polos Pembuluh Darah .....	53
Gambar 8.	Peranan ACE Dalam Mengatur Fungsi Endotel... ..	56
Gambar 9.	Koagulasi dan Fibrinolisis yang diatur oleh Sel-sel Endotel .....	58
Gambar 10.	Disfungsi endotel pada hiperlipidemia dan aterosklerosis .....	61
Gambar 11.	Fungsi endotel dan hipertensi.....	64
Gambar 12.	Morfologi dan anatomi kerang poka.....	71
Gambar 13	Kerangka Teori Penelitian .....	81
Gambar 14	Kerangka Konsep Penelitian .....	82
Gambar 15	Alur Penelitian .....	101
Gambar 16	Peta Lokasi Kecamatan Sampara, Konawe.....	105
Gambar 17	Perbedaan kadar Nitric Oxyde Plasma pada kelompok responden .....	123
Gambar 18	Perbedaan ekspresi gen eNOS pada kelompok responden .....	124

## DAFTAR SINGKATAN

<b>ACE</b>	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
<b>ADH</b>	: <i>Anti Diuretic Hormone</i>
<b>ADMA</b>	: <i>Asymmetric Dimethylarginin</i>
<b>CO</b>	: <i>Cardiac Output</i>
<b>CRP</b>	: <i>C-Reactive Protein</i>
<b>DNA</b>	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
<b>ECE</b>	: <i>Endothelin Converting Enzyme</i>
<b>E-BA</b>	: <i>Evidence-Based Approach</i>
<b>eNOS</b>	: <i>Endothelial Nitric Oxyde Synthase</i>
<b>HDL</b>	: <i>High Density Lipoprotein</i>
<b>IDH</b>	: <i>Isolated Dyastolic Hypertension</i>
<b>IL-6</b>	: <i>Interleukin 6</i>
<b>ISH</b>	: <i>Isolated Systolic Hypertension</i>
<b>JNC</b>	: <i>Joint National Committee</i>
<b>LDL</b>	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
<b>NCEP</b>	: <i>National Cholesterol Education Program</i>
<b>NHANES</b>	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
<b>NSAIDs</b>	: <i>Non Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>
<b>NO</b>	: <i>Nitric Oxyde</i>
<b>MONICA</b>	: <i>Multinational Monitoring of Trends Determinants in</i> : <i>Cardiovascular</i>
<b>MUFA</b>	: <i>Mono Unsaturated Fatty Acid</i>
<b>PD</b>	: <i>Pembuluh Darah</i>
<b>PTM</b>	: <i>Penyakit Tidak Menular</i>
<b>PUFA</b>	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
<b>RAAS</b>	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
<b>ROS</b>	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>SFA</b>	: <i>Saturated Fatty Acid</i>
<b>Sultra</b>	: <i>Sulawesi Tenggara</i>
<b>TDD</b>	: <i>Tekanan Darah Diastolik</i>
<b>TDS</b>	: <i>Tekanan Darah Sistolik</i>
<b>TG</b>	: <i>Trigliserida</i>
<b>TNF</b>	: <i>Tumor Necrosing Factor</i>
<b>TPR</b>	: <i>Total Peripheral Resistance</i>
<b>VSMC</b>	: <i>Vascular Smooth Muscle Cellular</i>
<b>WHO</b>	: <i>World Health Organisation</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1** : Lembaran Pernyataan Persetujuan Responden
- Lampiran 2** : Lembaran Identitas Responden
- Lampiran 3** : Lembaran Pertanyaan Penelitian
- Lampiran 4** : Lembaran Kuesioner Pola Konsumsi
- Lampiran 5** : Dokumentasi Penelitian
- Lampiran 6** : Surat Kelayakan Etik Penelitian
- Lampiran 7** : Surat Ijin Penelitian dari Balitbang Sultra
- Lampiran 8** : Surat Keterangan Rekomendasi Penelitian
- Lampiran 9** : Surat Keterangan Keamanan Sampel Penelitian
- Lampiran 10** : Deskripsi Hasil Penelitian Konsumsi Kerang Pokea
- Lampiran 11** : Hasil Uji Statistik
- Lampiran 12** : Luaran *LOA* Jurnal Publikasi Penelitian
- Lampiran 13** : Luaran *LOA International Conference WOSQUAL*
- Lampiran 14** : Sertifikat *Oral Presentation WOSQUAL 2020*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kejadian hipertensi merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular yang menimbulkan 45% dari kematian akibat penyakit jantung (total mortalitas penyakit jantung iskemik) dan 51% kematian akibat stroke. Menurut *American Heart Association {AHA}*, penduduk Amerika yang berusia diatas 20 tahun menderita hipertensi telah mencapai 74,5 juta jiwa, namun 90-95% kasus tidak diketahui penyebabnya. Data statistik kesehatan di Amerika menyebutkan bahwa 1 dari 4 orang dewasa menderita hipertensi. Hipertensi tidak terkontrol, akan menyerang organ target, dan menyebabkan serangan jantung, stroke, gangguan ginjal, kebutaan. (WHO, 2016).

Berdasarkan laporan *World Health Organisation (WHO)* dan *The International Society of Hypertension (ISH)*, terdata 600 juta penderita hipertensi di seluruh dunia, dan 3 juta diantaranya meninggal dunia setiap tahunnya. Sedangkan data dari Laporan NHANES (*National Health And Nutrition Examination Survey*), menyebutkan insidensi hipertensi pada orang dewasa dapat mencapai 29-31% atau 58–65 juta orang di Amerika. Keadaan ini dapat dibandingkan dengan kasus hipertensi di negara yang sedang berkembang (Yugiantoro, 2015).

Peningkatan jumlah kasus hipertensi terutama di negara berkembang diperkirakan sekitar 80% pada tahun 2025. Perkiraan data dari sejumlah 639 juta kasus di tahun 2000, diperkirakan menjadi 1,15 milyar kasus di tahun 2025. Prediksi ini didasarkan pada angka penderita hipertensi dan pertumbuhan jumlah penduduk saat ini. Distribusi kasus hipertensi di Asia Tenggara, yakni: di negara Thailand sebesar 17%, Vietnam 34,6%, Singapura 24,9%, dan Malaysia 29,9% dari total penduduk (Afrida dkk, 2014).

Penderita hipertensi di Indonesia diperkirakan jumlahnya 15 juta orang tetapi hanya 4% yang merupakan hipertensi terkontrol. Prevalensi hipertensi, 6-15% pada orang dewasa, dimana 50% diantaranya tidak menyadari sebagai penderita hipertensi, sehingga mereka cenderung berkembang menjadi hipertensi berat, karena tidak menghindari dan tidak mengetahui faktor risikonya, sedangkan terdata sejumlah 90% merupakan hipertensi esensial (Kemenkes RI, 2020).

Hasil Riskesdas 2013, menyebutkan hipertensi sebagai penyebab kematian ketiga setelah stroke dan tuberkulosis, mencapai 6,8% dari proporsi penyebab kematian semua usia di Indonesia (Balitbangkes, 2013). Profil data kesehatan Indonesia menyebutkan, hipertensi merupakan salah satu dari 10 penyakit dengan kasus rawat inap terbanyak di rumah sakit, dengan proporsi kasus 42,38% laki-laki dan 57,62% perempuan, 4,8% pasien meninggal dunia (Kemenkes RI, 2020).

Prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 25.8 % pada tahun 2013, tetapi yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan dan/atau riwayat minum obat sebesar 9.5 %. Banyak faktor yang dapat memperbesar risiko atau kecenderungan seseorang menderita hipertensi, diantaranya ciri-ciri individu seperti usia, jenis kelamin, suku, dan faktor genetik serta faktor lingkungan yang meliputi obesitas, stres, konsumsi garam, merokok, konsumsi alkohol, dan sebagainya (Anggara, 2013). Letak geografis disebutkan memiliki pengaruh terhadap tekanan darah, yakni wilayah pesisir pantai lebih besar risikonya mengalami hipertensi dibandingkan wilayah pegunungan. Berdasarkan Riskesdas 2013, prevalensi hipertensi tertinggi di Provinsi Bangka Belitung sebanyak 30,9%, sedangkan prevalensi hipertensi terendah di Provinsi Papua sebanyak 16,8%. Prevalensi hipertensi tertinggi di Kepulauan Natuna (wilayah pantai) 53,3%, sedangkan prevalensi hipertensi terendah di Pegunungan Jayawijaya sebanyak 6,8% (Balitbangkes, 2013).

Kejadian hipertensi di Indonesia bila dibandingkan dari tahun 2013 dan 2018 mengalami peningkatan dari 25,8% menjadi 34,1%. Berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia  $\geq 18$  tahun, tertinggi di provinsi Kalimantan Selatan 44,1% dan terendah di provinsi Papua 22,2%. Karakteristik penduduk usia  $\geq 18$  tahun yang terdiagnosis hipertensi adalah perempuan 36,9% dan laki-laki 31,3%, bertempat tinggal di daerah perkotaan 34,4% (Balitbangkes, 2018).

Data kejadian hipertensi di Sulawesi Tenggara yang diperoleh dari pemantauan yang dilakukan pada unit-unit pelayanan seperti Puskesmas dan jaringannya menyebutkan, terdapat 31.817 orang (38,60%) dari 82.425 penduduk berusia >18 tahun, yang mengalami peningkatan tekanan darah atau hipertensi. Ditinjau dari jenis kelamin responden, kejadian hipertensi lebih banyak ditemukan pada laki-laki (50,32%) dibanding pada perempuan (34,67%) (Dinkes Provinsi Sulawesi Tenggara, 2016). Berdasarkan laporan 10 besar penyakit terbanyak yang dilayani di Puskesmas Sampara, kejadian hipertensi menduduki urutan kasus ke-4 terbesar, dimana terdapat 312 orang dari 3.061 orang (10,2%) yang mengalami hipertensi (Profil Puskesmas Sampara, 2017).

Penyebab kejadian hipertensi, pada umumnya bersifat multifaktorial, diantaranya karena faktor risiko yang dapat dimodifikasi, yakni faktor lingkungan dan gaya hidup, yang meliputi: obesitas, stres, konsumsi garam, merokok, konsumsi alkohol, aktivitas fisik, serta ada faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, yaitu karakteristik individu, seperti: usia, jenis kelamin, suku, dan genetik, (Anggara, 2013)

Kebijakan dan strategi pengendalian hipertensi secara nasional dan lokal telah dilakukan yang meliputi tiga komponen utama yaitu melakukan surveilans dan monitoring, melaksanakan prevensi dan penurunan faktor risiko, deteksi dini serta memberikan pengobatan yang tepat waktu dan berkesinambungan. (Kemenkes, 2020)

Salah satu faktor risiko yang bisa dikontrol dan berperan penting dalam pengendalian hipertensi adalah asupan nutrisi, seperti asupan protein, lemak jenuh, natrium, kalium, kalsium, magnesium dan serat. Bila asupan lemak berubah, maka akan menentukan kadar profil lipid yang bisa menggambarkan terjadinya dislipidemia. Keadaan dislipidemia dapat menyebabkan hipertensi melalui mekanisme disfungsi endothelium yang dapat meningkatkan produksi pelepasan, dan pengaktifan nitrit oksida didalam pembuluh darah sehingga menyebabkan perubahan struktur pembesaran arteri, diikuti proses aterosklerosis. Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipoprotein, termasuk produksi lipoprotein berlebih atau defisiensi. Dislipidemia dapat bermanifestasi dengan meningkatnya kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL) dan konsentrasi trigliserida (TG), serta adanya penurunan konsentrasi *high-density lipoprotein* (HDL) di dalam darah (Basak, 2013).

Kolesterol pada LDL mengandung paling banyak kolesterol yaitu sekitar 45% dari semua jenis lipoprotein sehingga dapat dikatakan bahwa kolesterol LDL adalah pengangkut kolesterol utama dalam darah. Sel-sel jaringan tubuh menerima kolesterol dari kolesterol LDL, namun jumlah kolesterol yang dapat diterima atau diserap sel ada batasnya. Mengonsumsi lemak jenuh atau bahan makanan yang kaya akan kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol LDL dalam darah (Rumaisah, 2018).

Kadar normal LDL orang dewasa adalah  $< 100$  mg/dL dan HDL adalah 30-70 mg/dL. Jika kadar LDL dan HDL yang tidak terkontrol akan menyebabkan timbulnya berbagai penyakit kardiovaskuler dan metabolik seperti stroke, aterosklerosis, hipertensi, penyakit jantung koroner dan lain sebagainya (Risesdas, 2013). Kadar kolesterol LDL berlebihan dalam darah akan meningkatkan risiko penumpukan atau pengendapan kolesterol pada dinding pembuluh darah arteri yang diikuti terjadinya aterosklerosis. (Batjo *dkk*, 2013).

Kadar trigliserida berperan penting dalam mekanisme patofisiologi peningkatan tekanan darah (Riyadina *dkk*, 2017). Trigliserida terbentuk dari sumber pangan makanan yang mengandung karbohidrat sederhana dan kompleks berlebihan, seperti: beras, pisang, jagung, ubi jalar, gula pasir. Trigliserida juga terbentuk dari lemak makanan, asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh, seperti: daging merah, ikan, kerang pakea, susu, minyak kelapa, alpukat, kacang, biji matahari (Soehardi,2004).

Kadar kolesterol merupakan salah satu faktor risiko kejadian hipertensi yang dapat dimodifikasi, jadi semakin tinggi kadar kolesterol total maka akan semakin tinggi kemungkinan terjadinya hipertensi (Fujikawa *dkk*, 2015). Dalam tubuh manusia, kolesterol dapat berasal dari makanan sehari-hari yang digolongkan sebagai kolesterol eksogenik dan yang disintesis di dalam tubuh sebagai kolesterol endogenik (Roslizawaty, 2015).

Menurut Soleha (2012), kadar kolesterol yang tinggi atau hiperkolesterolemia dapat memicu hipertensi, karena adanya sumbatan di pembuluh darah perifer yang dapat mengurangi suplai darah ke jantung. Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia pada usia 25-34 tahun sebesar 9,3% sedangkan pada usia 55-64 tahun sebesar 15,5%. Berdasarkan penelitian MONICA I (*Multinational Monitoring of Trends Determinants in Cardiovascular Diseases*) menunjukkan angka kejadian hiperkolesterolemia sebesar 13,4% untuk perempuan dan 11,4% untuk laki-laki. Pada MONICA II didapatkan peningkatan dari 2,8% menjadi 16,2% untuk perempuan dan peningkatan laki-laki dari 2,6% menjadi 14%. Perempuan mengalami 14,5 persen hiperkolesterolemia atau hampir dua kali lipat dari kelompok laki-laki (Naue, 2016).

Diet tinggi lemak dan obesitas memicu inflamasi kronik akibat peningkatan sitokin proinflamasi antara lain *C-Reaktif Protein* (CRP), *Tumor Necrosing Factor* (TNF) alfa, dan Interleukin-6 (IL-6) yang mengakibatkan disfungsi endotel. Perubahan ini berperan dalam patogenesis aterosklerosis, akibat deregulasi aktivitas enzimatis *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan inaktivasi NO (*nitric oxide*) oleh stress oksidatif. Keadaan eNOS *uncoupling* berkontribusi terhadap peningkatan stress oksidatif pada aterosklerosis, yang dapat memicu terbentuknya anion superoksid ( $O_2^-$ ) dan menyebabkan berkurangnya pelepasan kadar NO dalam plasma. (Rini, 2015)

Hasil penelitian Sulastri, dkk, tentang asupan lemak dan konsumsi antioksidan, dan mikronutrien, terhadap ekspresi gen eNOS, pada penderita hipertensi etnik Minangkabau, mendapatkan bahwa terdapat hubungan antara konsumsi antioksidan (vitamin E) dengan kadar NO plasma pada subjek hipertensi dengan alel heterozigot TC. Sedangkan terdapat hubungan kadar omega 3 dengan kadar NO plasma pada penderita hipertensi alel heterozigot GT. Asupan lemak yang tidak seimbang, pada penderita hipertensi, dapat memperburuk kadar produksi NO plasma. Diet tinggi lemak akan menekan sintesis NO, sedangkan diet tinggi asam lemak tak jenuh omega 3, dapat memperbaiki pembentukan NO. Namun tidak terdapat hubungan antara asupan mikronutrien dengan kadar NO plasma pada subjek hipertensi. (Sulastri, 2011)

Pola konsumsi individu menjadi faktor yang berpengaruh terhadap kadar profil lipid darah. Dislipidemia menjadi pencetus hipertensi, pada individu dengan riwayat genetik. Namun melalui pengaturan diet nutrisi ataupun konsumsi yang seimbang selama puluhan tahun, maka profil lipid dapat dikendalikan (Sonestedt, 2016)

Pola konsumsi adalah asupan yang mencakup jenis dan jumlah bahan makanan rata-rata per orang per hari, yang dikonsumsi dalam jangka waktu tertentu (Sirajuddin dkk, 2018). Jenis makanan dengan kadar kolesterol tinggi, seperti santan, *margarine*, susu sapi krim, jeroani, udang, kepiting, cumi-cumi dan kerang (Yoeantafara, 2017).

Kerang-kerangan merupakan salah satu sumber protein hewani utama dengan kandungan jumlah protein yang baik dan bernilai biologi tinggi. Protein kerang dikategorikan sebagai *complete protein*, yaitu protein dengan kadar asam amino esensial yang tinggi. Selain mengandung protein yang tinggi, kerang juga mengandung vitamin larut lemak dan air, serta sumber utama mineral tubuh (Yenni, dkk., 2011).

Kerang pokea atau *Batissa violacea* var. *Celebensis* von Martens, 1897 adalah *bivalvia* yang termasuk dalam *Famili Corbiculidae*. Kerang pokea merupakan salah satu jenis kerang air tawar yang berada di daerah Sulawesi Tenggara (Bahtiar, 2012). Kerang ini tersebar di beberapa pulau besar di Indonesia, seperti (Papua Barat, Sumatera, Sulawesi, Jawa). Penyebaran kerang pokea khususnya Sulawesi Tenggara, terutama di sungai-sungai besar seperti, Sungai Pohara, Sungai Lasolo, Sungai Roraya, Sungai Laeya (Bahtiar, 2016). Akibat permintaan masyarakat akan daging kerang pokea yang terus meningkat maka sebagian masyarakat telah mengusahakannya dengan mengambilnya di alam sehingga menjadi mata pencaharian utama dari masyarakat tersebut. Penelitian Bahtiar pada tahun 2012 menunjukkan bahwa produksi kerang pokea yang didaratkan di Pasar Pohara dalam setahun dapat mencapai 152.879 kg berat basah. Pengambilan pokea terus-menerus akan memberikan pengaruh pada struktur populasi kerang pokea pada habitat alaminya.

Kerang Pokea mempunyai ciri khas dibandingkan spesies sejenis dari daerah lain (Muzuni, dkk., 2014). Kerang pokea ditemukan di Sungai Pohara, Sampara, dimanfaatkan untuk menunjang perekonomian masyarakat dengan cara diperdagangkan dalam bentuk utuh, sate atau segar kupas. (Bahtiar, 2012)

Penelitian Yenni, menganalisis kandungan nutrisi kerang pokea, yang dikonsumsi sebagai sumber protein hewani, khas masyarakat pesisir sungai Pohara, Sampara, Konawe, Sultra. Kandungan gizi kerang pokea setara dengan beberapa jenis moluska maupun *echinodermata* yang secara empiris dipercaya sebagai aprodisiaka, meningkatkan vitalitas reproduksi, mengobati demam, penyakit kuning, dan menurunkan tekanan darah. (Yenni, dkk, 2012)

Kerang pokea memiliki kandungan makro berupa protein (50,48%), lemak (6,86%), karbohidrat (29,13%), abu (10,67%), serat (5,53%), air (2,70%). Hasil analisis kandungan mineral pada kerang pokea kering terdiri dari beberapa makro mineral (Ca, K, Mg), mikro mineral (Zn, Mn, Fe, Se) dan logam berat berbahaya (Pb, Cd, Hg). Kandungan makro mineral kerang pokea kering didominasi oleh mineral kalium (K) sebesar 1.774,96 ppm, kalsium (Ca) sebesar 1.482,46 ppm dan magnesium (Mg) sebesar 655,88 ppm. Kandungan lainnya yang terdapat pada kerang pokea adalah kolesterol yang kadarnya lebih rendah dibandingkan dengan kolesterol pada daging ayam. (Yenni dkk, 2011).

Kerang juga mengandung senyawa bioaktif, antara lain: peptida, dispeptida, seskuiterpen, skualen, terpen, polypropionat, senyawa nitrogen, *macrolides*, prostaglandin dan turunan asam lemak, alkaloid, dan senyawa-senyawa lainnya. Zat-zat ini memiliki jenis aktivitas tertentu (Yenni, dkk., 2011). Berdasarkan penelitian Hasyimi, menjelaskan terdapat jenis kerang lain yaitu *Anadaragrana*, yang memiliki kandungan kolesterol cukup tinggi sekitar 177,295 mg/100gr. Jumlah ini masih dapat dikatakan layak dikonsumsi jika mengacu pada ketentuan WHO dan NCEP (*National Cholesterol Education Program*), namun kemungkinan dapat meningkatkan kadar kolesterol total pada kerang setelah diolah, yang mempengaruhi kolesterol tubuh (Hasyimi, 2018).

Laporan pelayanan Puskesmas Sampara, Kabupaten Konawe, tahun 2017, mencatat adanya proporsi kasus hipertensi menempati urutan keempat, pada masyarakat di wilayah pesisir sungai Pohara. Data distribusi kasus hipertensi, mengalami penurunan dibandingkan tahun sebelumnya. (Profil Puskesmas Sampara, 2017)

Mencermati adanya pemanfaatan kerang pokea yang sudah dikonsumsi sehari-hari, perlu diberdayakan efektifitasnya agar lebih optimal untuk kepentingan kesehatan masyarakat. Demikian pula secara administratif, data tentang pola konsumsi kerang pokea, dan kandungan nutrisi utama pokea sebagai antihipertensi, belum ada yang dipublikasikan dalam jurnal ilmiah.

Realitas ini melatarbelakangi pengajuan penelitian “**Hubungan Konsumsi Kerang Pokea (*Batissa violacea celebencis var Martens 1897*), Profil Lipid, Nitric Oxyde (NO) plasma, dan Ekspresi Gen m-RNA *Endothelial Nitric Oxyde Synthase* (eNOS) dengan Tekanan Darah pada masyarakat Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara**”

#### **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh konsumsi kerang pokea terhadap kadar profil lipid pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara?
2. Bagaimana pengaruh konsumsi kerang pokea terhadap kadar *Nitric Oxyde* plasma pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara?
3. Bagaimana pengaruh konsumsi kerang pokea terhadap ekspresi gen m-RNA *endhotelial Nitric Oxyde Sythase* (eNOS) pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Konawe, Sulawesi Tenggara?
4. Bagaimana hubungan konsumsi kerang pokea, kadar profil lipid, kadar Nitric Oxyde plasma, dan ekspresi gen m-RNA *endhotelial Nitric Oxyde Sythase* (eNOS) dengan tekanan darah pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Konawe, Sulawesi Tenggara?

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan konsumsi kerang pokea, kadar profil lipid, *Nitric Oxyde* plasma, ekspresi gen m-RNA *endhotelial Nitric Oxyde Sythase* (eNOS) dengan tekanan darah pada masyarakat di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara

### 2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya distribusi konsumsi kerang pokea, kadar profil lipid, kadar *Nitric Oxyde (NO)* plasma, dan ekspresi gen m-RNA *endhotelial Nitric Oxyde Synthase* (eNOS) pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara
- b. Menganalisis pengaruh konsumsi kerang pokea terhadap kadar profil lipid pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara
- c. Menganalisis pengaruh konsumsi kerang pokea terhadap kadar *Nitric Oxyde (NO)* plasma, pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara
- d. Menganalisis pengaruh konsumsi kerang pokea terhadap ekspresi gen m-RNA *endhotelial Nitric Oxyde Synthase* (eNOS) pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Konawe, Sulawesi Tenggara.

- e. Menganalisis hubungan konsumsi kerang pokea, kadar profil lipid, kadar *nitric oxyde* plasma, dan ekspresi gen m-RNA *endhotelial Nitric Oxyde Synthase* dengan tekanan darah pada responden hipertensi dan normotensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### **1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Hasil penelitian menjadi pengalaman berharga dalam menambah wawasan keilmuan, dan pengembangan pengetahuan penelitian penyakit tidak menular dengan pendekatan biologi molekuler.

##### **2. Manfaat Aplikasi**

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai efek pemanfaatan kerang pokea sebagai alternatif komplementer antihipertensi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Kajian Umum Kepustakaan

##### 1. Kajian Umum Hipertensi

###### a. Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah yang persisten diatas atau sama dengan 140/90 mmHg. Hipertensi persisten adalah istilah tekanan darah yang meningkat (hipertensi), baik diukur di klinik maupun diluar klinik, termasuk di rumah, dan juga selama menjalankan aktivitas harian yang biasa. Secara fisiologis tekanan darah merupakan interaksi *cardiac output* (CO) dan *total peripheral resistance* (TPR) . (Yogiantoro, 2014).

Hipertensi yakni suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik (TDS)>140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik (TDD)>90 mmHg. *The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Bloodpressure (JNC VI)* dan WHO */International Society of Hypertension guidelines subcommittees* menyatakan bahwa TDS dan keduanya digunakan untuk klasifikasi hipertensi (Kuswardhani, 2006).

Menurut ketentuan WHO hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik diatas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg, khususnya pada orang-orang yang tidak mengkonsumsi obat antihipertensi.

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang  $\geq 140$  mmHg (tekanan sistolik) dan/atau  $\leq 90$  mmHg (tekanan diastolik) (*Joint National Commite on prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Pressure VII, 2003*). Tekanan sistolik menunjukkan fase darah yang dipompa oleh jantung dan tekanan diastolik menunjukkan fase darah kembali ke dalam jantung (Kemenkes, 2020).

Menurut WHO batas tekanan darah yang masih dianggap normal adalah kurang dari 130/85 mmHg. Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibedakan menjadi dua bagian :

- 1) Hipertensi yang penyebabnya masih belum dapat diketahui disebut dengan hipertensi esensial (primer). Sekitar 90% penderita hipertensi menderita jenis hipertensi primer, sehingga penelitian dan pengobatan lebih banyak ditujukan bagi penderita hipertensi esensial ini. Hipertensi esensial adalah gangguan poligenik yang dihasilkan dari interaksi beberapa faktor genetik dan lingkungan
- 2) Hipertensi yang penyebabnya dapat diketahui atau hipertensi sekunder, antara lain kelainan pada pembuluh darah ginjal, gangguan kelenjar tiroid atau penyakit kelenjar adrenal dikenal dengan hipertensi sekunder.

Berdasarkan jenis penyebab hipertensi tersebut akan menentukan distribusi kasus hipertensi secara epidemiologis.

## b. Epidemiologi Hipertensi

Hipertensi ditemukan pada semua populasi dengan angka kejadian yang berbeda-beda, sebab ada faktor-faktor genetik, ras, regional, sosiobudaya yang juga menyangkut gaya hidup yang juga berbeda (Yogiantoro, 2014). Hasil analisis *The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) Blood Pressure* data, hipertensi dibagi dua kategori, yakni :

- 1) Sebesar 26 % pada populasi muda (usia  $\leq$  50 tahun), terutama pada laki-laki (63%) yang biasanya didapatkan lebih banyak *Isolated Diastolic Hypertension* (IDH) dibanding *Isolated Systolic Hypertension* (ISH).
- 2) Sebanyak 74% pada populasi tua (usia  $>$  50 tahun), utamanya pada wanita (58%) yang biasanya didapatkan lebih banyak ISH dibanding IDH.

Prevalensi hipertensi diseluruh dunia diperkirakan antara 15-20%. Hipertensi mengambil porsi sekitar 60 % dari seluruh kematian dunia. Pada anak-anak yang tumbuh kembang, hipertensi meningkat mengikuti dengan pertumbuhan badan. Bertambahnya usia, angka kejadian hipertensi juga makin meningkat, diatas usia 60 tahun prevaesninya mencapai 65.4%. Ada berbagai faktor risiko yang dapat menimbulkan terjadinya hipertensi. Obesitas, sindroma metabolik, kenaikan berat badan adalah faktor risiko independen kejadian hipertensi.

Faktor asupan NaCl pada diet juga sangat erat hubungannya dengan kejadian hipertensi. Mengonsumsi alkohol, rokok, stress kehidupan, kurang olahraga juga berperan dalam kontribusi kejadian hipertensi (Yogiantoro, 2015)

Berdasarkan riset kesehatan dasar (Riskesdas), menunjukkan adanya perbedaan prevalensi hipertensi di Indonesia dari tahun 2007 mencapai angka 32,2%, tahun 2010 mencapai 26,8%, tahun 2013 mencapai 25,8% , sedangkan tahun 2018 mencapai 31,2%. (Balitbengkes, 2018)

### c. Etiologi Hipertensi

Hipertensi disebut primer bila penyebabnya tidak diketahui (90%), bila ditemukan sebabnya disebut sekunder (10%). Beberapa jenis penyebab hipertensi, yakni: (Dipiro dkk, 2011):

- 1) Penyakit : Penyakit ginjal kronik, sindroma cushing, koarkasio aorta, *obstructive sleep apnea*, penyakit paratiroid, feokromasitoma, aldosteronism primer, penyakit nerovaskuler, penyakit tiroid.
- 2) Obat-obatan : Prednisolon, fludrokortison, triamsinolon
  - a) Amfetamin/anorektik: phendimetrazine, phentermine, sibutramin
  - b) *Antivascular endothelin growt factor agents*
  - c) Estrogen : Biasanya kontrasepsi oral
  - d) Calcineurin Inhibitors : Siklosporin, tacrolimus

- e) Dekongestan phenylpropanolamine dan analog
- f) Erythropoiesis stimulating agents: Erythropoietin, darbepoietin
- g) NSAIDs, venlafaxine, bupropion, bromokriptin, buspirone, carbamazepine, clozapine, ketamin, dan metaklopramide.
- h) Makanan : Sodium, etanol, dan licorice
- i) Obat jalanan yang mengandung bahan-bahan sebagai berikut: *Cocaine, cocaine withdrawal, ephedra alkaloids, "herbal ecstasy", phenylpropanolamine analogs, nicotine withdrawal, anabolic steroids, narcotic withdrawal, methylphenidate, phencyclidine, ketamin, ergot-containing herbal product.*

#### **d. Klasifikasi Hipertensi**

Kriteria hipertensi yang lazim dipakai adalah kriteria JNC 7 (*the Seventh of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*).

Komite ini merupakan bagian dari National *Heart, Lung, and Blood Institute*, Departemen Kesehatan Amerika Serikat. JNC 7 ini merupakan kriteria JNC terbaru yang diterbitkan tahun 2003 yang bertujuan untuk memerikan sebuah pendekatan berbasis bukti (*Evidence-Based Approach*) pada pencegahan dan manajemen hipertensi.

**Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi untuk usia  $\geq$  18 tahun (JNC VII)**

<b>Klasifikasi</b>	<b>Tekanan Sistolik (mmHg)</b>	<b>Tekanan Diastolik (mmHg)</b>
Normal	<120	<80
Pre-Hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi grade I	140-159	90-99
Hipertensi grade II	$\geq$ 160	$\geq$ 100

(Sumber: Yugiantoro, 2015)

Klasifikasi hipertensi menurut bentuknya ada dua yaitu hipertensi sistolik dan hipertensi diastolik. Pertama yaitu hipertensi sistolik adalah jantung berdenyut terlalu kuat sehingga dapat meningkatkan angka sistolik. Tekanan sistolik berkaitan dengan tingginya tekanan pada arteri bila jantung berkontraksi (denyut jantung).

Kedua yaitu hipertensi diastolik terjadi apabila pembuluh darah kecil menyempit secara tidak normal, sehingga memperbesar tahanan terhadap aliran darah yang melaluinya dan meningkatkan tekanan diastoliknya. Tekanan darah diastolik berkaitan dengan tekanan dalam arteri bila jantung berada dalam keadaan relaksasi diantara dua denyutan (Nurhaedar, 2010).

Keadaan hipertensi yang diukur berdasarkan nilai tekanan darah sistolik dan diastolik tersebut, sangat ditentukan oleh patomekanisme atau patofisiologi terjadinya hipertensi.

### e. Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya *angiotensin II* dari *angiotensin I* oleh *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*. ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung *angiotensinogen* yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama (Yudik Prasetyo, 2007).

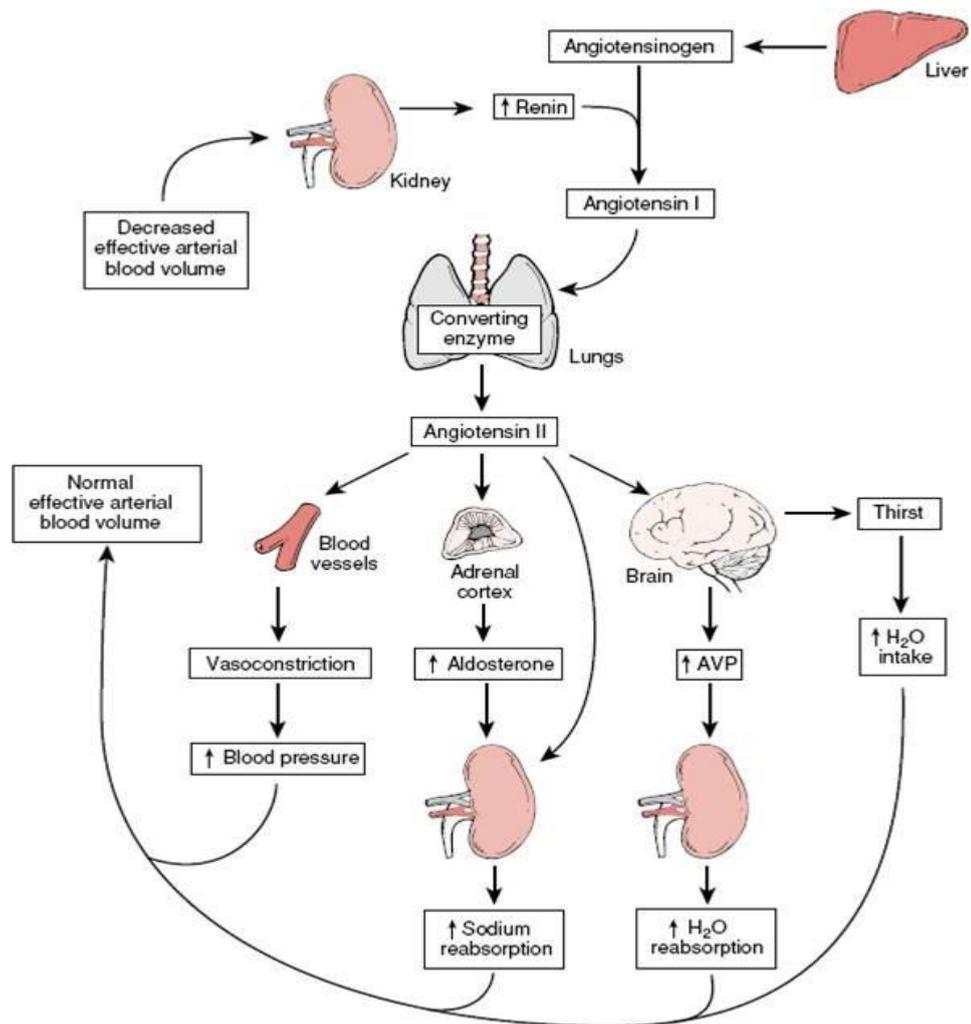
Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. Hormon ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin.

Akibat peningkatan kadar ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, peningkatan cairan tersebut, volume darah intravaskuler akan meningkat, yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang akan meningkatkan volume dan tekanan darah. (Yudik Prasetyo., 2007)

Tekanan darah ditentukan oleh tiga macam faktor yaitu : (1) jumlah darah yang dapat melebarkan pembuluh darah, (2) aktivitas jantung, mendorong darah sepanjang pembuluh darah; (3) tahanan perifer terhadap aliran darah, yang dipengaruhi oleh viskositas darah, tahanan pembuluh darah (jenis pembuluh darah, panjang, diameter), turbulensi (kecepatan aliran darah, penyempitan pembuluh darah, dan ketuhan jaringan). (Suprayogi, 2004)

Ketiga faktor tersebut saling berkaitan satu sama lainnya, yang akan proses terjadinya hipertensi, melalui berbagai mekanisme, dari komponen biologi molekuler, melibatkan unsur gen, sampai faktor genetik, sehingga menentukan aspek epidemiologis, distribusi penyebaran kejadian hipertensi di beberapa kelompok etnik masyarakat



**Gambar 1. Komponen dari sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (Ganong, 2003)**

Tekanan menyebabkan darah keluar dari pembuluh melalui setiap lubang, yang berarti tekanan darah normal yang cukup tinggi dalam arteri akan memaksa darah mengalir dalam arteri kecil, kemudian melalui kapiler dan akhirnya masuk ke dalam vena. Tekanan darah penting untuk mengalirkan darah dalam lingkaran sirkulasi (Hernawati, 2007).

Tekanan darah sebanding dengan curah jantung dan resistensi vaskular perifer (Gambar. 2). Curah jantung sangat bergantung pada volume darah, yang hal ini sendiri sangat dipengaruhi oleh homeostasis natrium tubuh keseluruhan. Resistensi vaskular perifer ditentukan terutama di tingkat arteriol dan dipengaruhi oleh faktor saraf dan hormon. Tonus vaskular normal mencerminkan keseimbangan antara pengaruh humoral yang vasokonstriktif (termasuk angiotensin II, katekolamin, dan endotelin) dan vasodilatif (termasuk kinin, prostaglandin, dan Nitrit Oksida).

Pembuluh dengan resistensi tinggi juga memperlihatkan autoregulasi sehingga peningkatan aliran darah akan memicu vasokonstriksi untuk melindungi jaringan dari hiperperfusi. Faktor lokal lain, misalnya pH dan hipoksia serta sistem adrenergik  $\alpha$  dan  $\beta$ , yang mempengaruhi kecepatan denyut jantung, kontraksi jantung, dan tonus vaskular, dapat berperan penting. Fungsi terpadu sistem ini menjamin bahwa semua jaringan mendapat perfusi yang memadai meskipun kebutuhan regional berbeda-beda (Robbins *et al*, 2009).



**Gambar 2.** . Peran Penting Curah Jantung dan Resistensi Perifer Dalam Mengendalikan Tekanan Darah (Schoen, 2009).

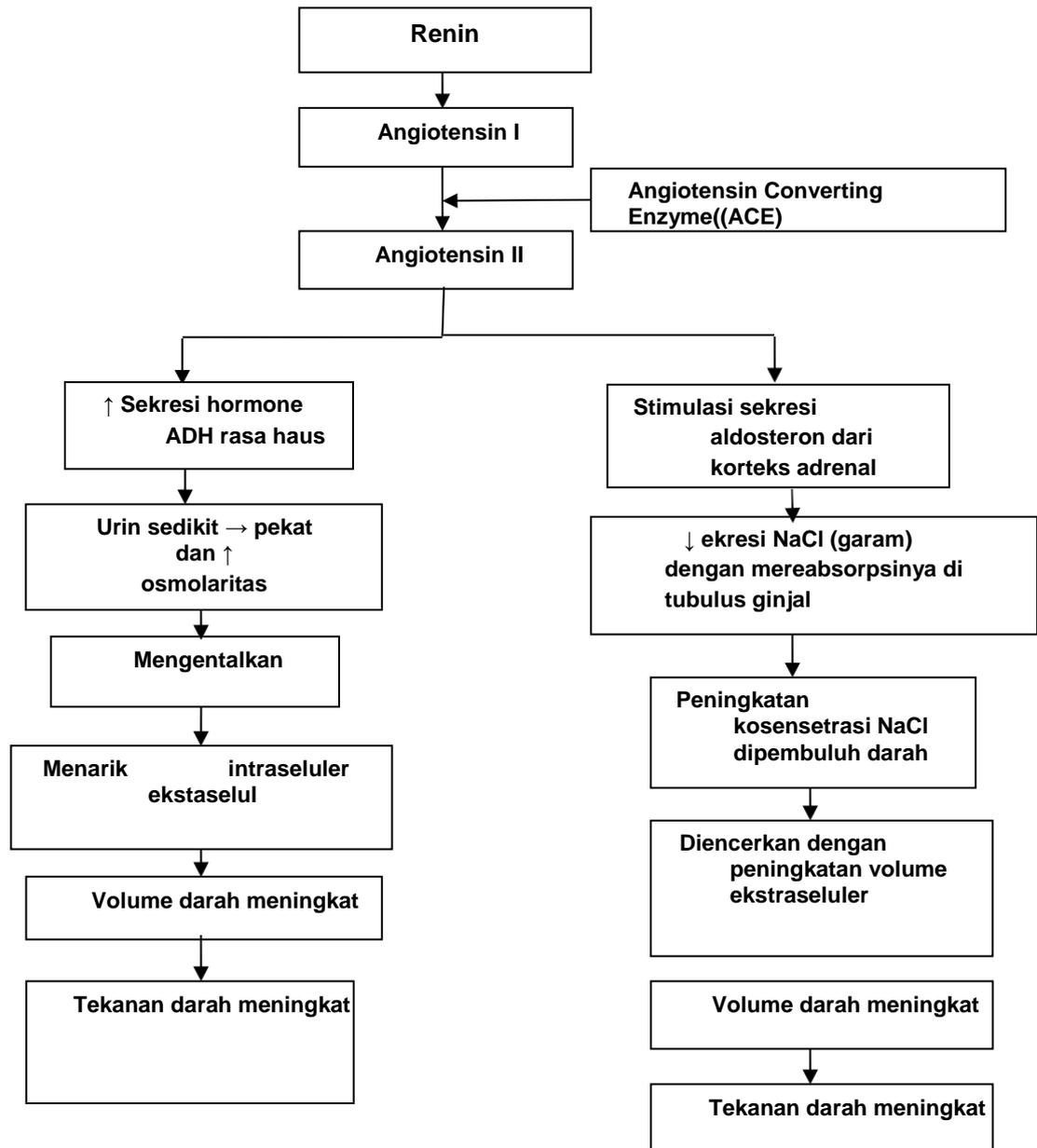
Hipertensi Esensial dapat terjadi oleh karena faktor genetik yang salah satunya dapat di temukan dalam *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS). Terdapat polimorfisme gen yang mengkode komponen RAAS. Gen yang mengkode komponen RAAS berperan dalam tirbulnya hipertensi esensial karena RAAS merupakan salah satu mekanisme penting pada pengaturan tekanan darah (Sundari *et al*, 2013).

Renin bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain, yaitu suatu globulin yang disebut bahan renin (atau angiotensinogen), untuk melepaskan peptida asam amino-10, yaitu angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor yang ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan fungsional yang bermakna dalam fungsi sirkulasi. Renin menetap dalam darah selama 30 menit sampai 1 jam dan terus menyebabkan pembentukan angiotensin I selama sepanjang waktu tersebut (Guyton dan Hall, 2008).

Dalam beberapa detik setelah pembentukan angiotensin I, terdapat dua asam amino tambahan yang memecah dari angiotensin untuk membentuk angiotensin II peptida asam amino-8. Perubahan terjadi selama beberapa detik, darah mengalir melalui pembuluh kecil pada paru-paru, yang dikatalisis oleh suatu enzim, yaitu enzim pengubah, yang terdapat di endotelium pembuluh paru yang disebut *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat kuat, dan memiliki efek lain yang mempengaruhi sirkulasi. Angiotensin II menetap dalam darah selama 1 atau 2 menit karena angiotensin II secara cepat akan diinaktivasi oleh berbagai enzim darah dan jaringan yang secara bersama-sama disebut angiotensinase (Guyton dan Hall, 1997).

Selama angiotensin II ada dalam darah, maka angiotensin II mempunyai dua pengaruh utama yang dapat meningkatkan tekanan arteri. Pengaruh yang pertama, yaitu vasokonstriksi, timbul dengan cepat. Vasokonstriksi terjadi terutama pada arteriol dan sedikit lebih lemah pada vena. Konstriksi pada arteriol akan meningkatkan tahanan perifer, akibatnya akan meningkatkan tekanan arteri. Konstriksi ringan pada vena-vena juga akan meningkatkan aliran balik darah vena ke jantung, sehingga membantu pompa jantung untuk melawan kenaikan tekanan (Guyton dan Hall, 2008). Hormon renin (diproduksi oleh ginjal) akan mengubah menjadi angiotensin I. Adanya ACE di paru, mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, yang berperan dalam menaikkan tekanan darah (Yogiantoro, 2014)

Peningkatan sekresi hormon antidiuretik (ADH) yang bekerja pada ginjal akan mengatur osmolalitas dan volume urin, sehingga sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (efek antidiuresis) Stimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal, akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Peningkatan konsentrasi NaCl, menyebabkan tingginya volume cairan ekstraseluler yang akan meningkatkan tekanan darah (Anggraini dkk, 2008).



**Gambar 3 . Patofisiologi Hipertensi**

#### f. Gejala Klinis Hipertensi

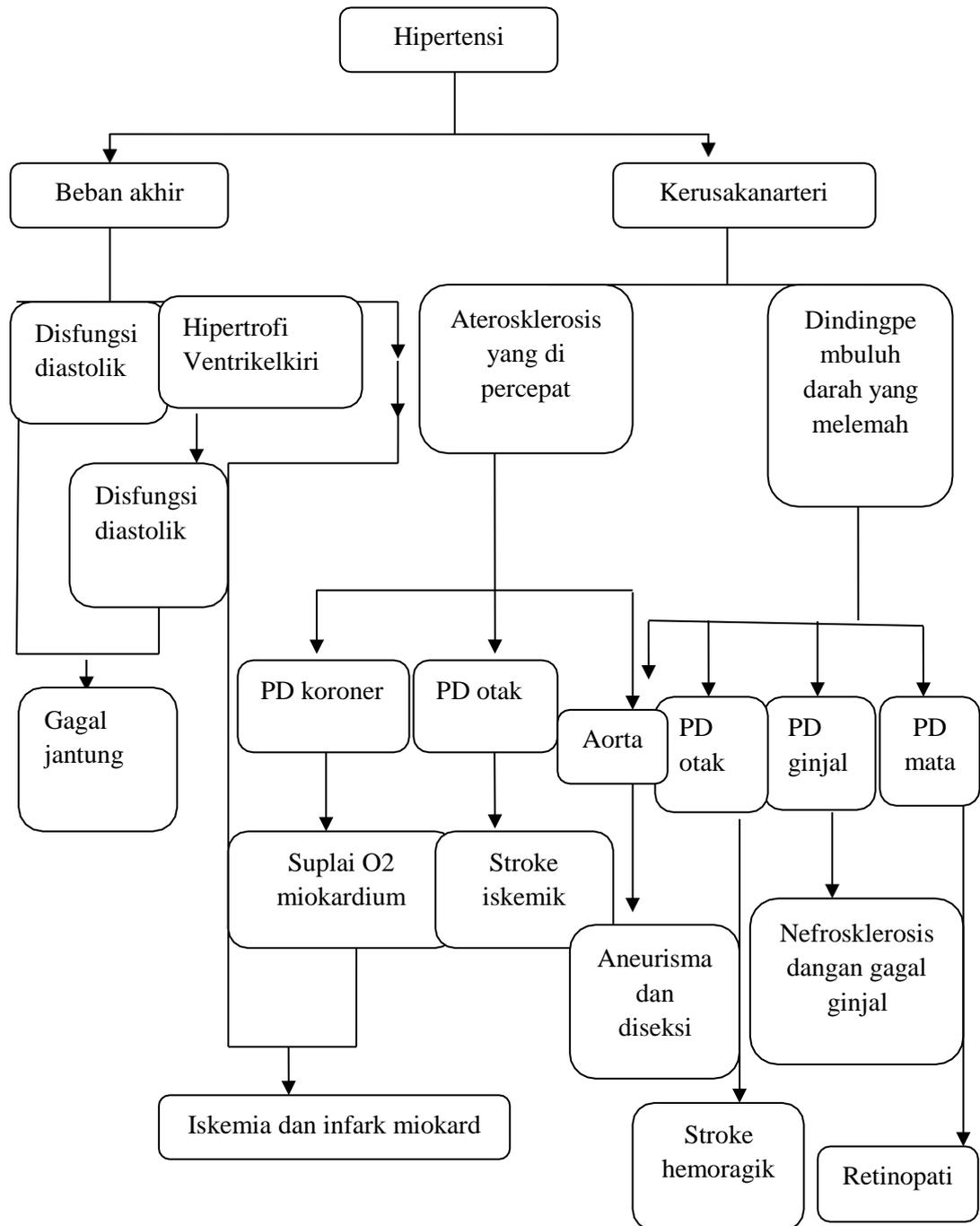
Peninggian tekanan darah terkadang menjadi satu-satunya gejala pada hipertensi esensial. Tergantung dari tinggi rendahnya tekanan darah, gejala yang timbul dapat berbeda-beda.

Kadang-kadang hipertensi esensial berjalan tanpa gejala, dan baru timbul gejala setelah terjadi komplikasi pada organ target seperti pada ginjal, mata, otak dan jantung (Anggraini dkk, 2008).

Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Masa laten ini menyelubungi perkembangan penyakit sampai terjadi kerusakan organ yang bermakna. Bila terdapat gejala biasanya bersifat tidak spesifik, misalnya sakit kepala atau pusing. Gejala lain yang sering ditemukan adalah epistaksis, mudah marah, telinga berdengung, rasa berat di tengkuk, sukar tidur, dan mata berkunang-kunang. Apabila hipertensi tidak diketahui dan tidak dirawat dapat mengakibatkan kematian karena payah jantung, infark miokardium, stroke atau gagal ginjal. Deteksi dini dan perawatan hipertensi dapat menurunkan jumlah morbiditas dan mortalitas (Anggraini dkk, 2008).

#### **g. Komplikasi Hipertensi**

Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya penyakit jantung, gagal jantung kongesif, stroke, gangguan penglihatan dan penyakit ginjal. Komplikasi pada hipertensi amat multikompleks. Komplikasi yang mungkin terjadi pada hipertensi, seperti tercantum dalam gambar 4.



**Gambar 4.** Komplikasi Hipertensi Yang Tidak Diobati Mencapai Target (Yogiantoro,2014)

*Keterangan :*

PD : Pembuluh darah

## h. Penatalaksanaan

Tujuan pengobatan hipertensi menurut Yogiantoro,2006 adalah:

1. Target tekanan darah yaitu <140/90 mmHg dan untuk individu berisiko tinggi seperti diabetes melitus, gagal ginjal target tekanan darah adalah <130/80 mmHg.
2. Penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler.
3. Menghambat laju penyakit ginjal

### a) Farmakologis

Obat anti hipertensi yang di ajukan oleh JNC VII yaitu *diuretik*, terutama jenis *thiazid* atau *aldosteron antagonis*, *beta blocker*, *calcium channel blocker* atau *calcium antagonist*, *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)*, *angiotensin II receptor blocker* atau *ATI receptor antagonist/blocker (ARB)* (Yogiantoro, 2015).

Pengobatan dimulai dengan cara modifikasi gaya hidup, dilanjutkan farmakoterapi secara individualistik sesuai komorbid atau *compelling indications* penderita. Risiko rendah dan sedang target tekanan darah <140/90 mmHg. Risiko tinggi dan sangat tinggi (diabetes dan ginjal) target tekanan darah <130/80 (Yogiantoro, 2015).

### b) Non Farmakologi

Pola penanganan sera non farmakologis, dimulai dengan cara modifikasi gaya hidup, yang bisa disesuaikan secara individualistic. Berbagai cara yang dapat dilakukan dalam upaya modifikasi gaya hidup, seperti intervensi dan target yang harus dicapai, tercantum dalam tabel 2,

**Tabel 2.** Modifikasi Gaya Hidup (M. Yogiantoro, 2015)

Intervensi	Target
Mengurangi makanan yang Mengandung garam berlebih	<2300 mg/hari
Menurunkan berat badan	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>
Membatasi alkohol	≤ 2 teguk/hari
Aktivitas fisik	30-60 menit 4-7 hari
Pola diet	Diet DASH
Berhenti merokok	Kawasan bebas rokok
Lingkar perut	Laki      perempuan
Eropa	<94 cm      <80cm
Asia	<90 cm      <80 cm

## i. Pencegahan

Adapun pencegahan hipertensi menurut Yogiantoro,2002 :

- 1) Pencegahan primer : mengobati semua faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*reversible*)
- 2) Pencegahan sekunder :
  - a) Mengobati kelainan non hemodinamik (*beyond blood pressure lowering*) yaitu kelainan disfungsi endotel dan disfungsi vascular.
  - b) Mengobati kelainan hemodinamik dengan obat anti hipertensi sesuai dengan *guidline* dengan monoterapi maupun kombinasi yang disesuaikan dengan *compelling indications* antara lain sebagai berikut:
    - (1) Penurunan tekanan darah sampai 140/90 mmHg pada semua penderita hipertensi yang tidak berkomplikasi.
    - (2) Penurunan tekanan darah sampai 130/80 mmHg pada penderita diabetes dan penyakit ginjal kronik (risiko tinggi)
    - (3) Penurunan tekanan darah sampai 125/75 mmHg pada penderita proteinuria >1 g/hari
- 3) Pencegahan tersier : mengobati semua kerusakan target organ

## **2. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi**

Faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi antara lain faktor genetik, usia, jenis kelamin dan etnis. Faktor yang dapat dimodifikasi meliputi stress, obesitas, merokok dan nutrisi (Yogiantoro, 2015).

### **a. Faktor yang Tidak dapat di Modifikasi**

#### **1) Genetik**

Riwayat keluarga dekat yang mempunyai riwayat hipertensi akan meningkatkan risiko hipertensi sebesar 4 kali lipat. Jika seorang dari orang tua menderita PTM, maka mempunyai peluang 25% terserang penyakit tersebut. Jika kedua orang tua mempunyai penyakit tidak menular maka kemungkinan mendapatkan penyakit tersebut sebesar 60% (Gunawan-Lany, 2005).

Faktor genetik keluarga mempunyai risiko menderita hipertensi. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar sodium intraseluler dan rendahnya rasio antara potasium terhadap sodium individu dengan orang tua dengan hipertensi mempunyai risiko dua kali lebih besar menderita hipertensi daripada yang tidak mempunyai riwayat keluarga hipertensi. Didapatkan 70-80% kasus hipertensi esensial dengan riwayat hipertensi dalam keluarga (Anggraini dkk, 2008).

## **2) Usia**

Usia lebih dari 40 tahun mempunyai risiko terkena hipertensi dan penyakit DM. Risiko terkena hipertensi lebih besar seiring bertambahnya usia, sehingga prevalensi dikalangan usia lanjut cukup tinggi yaitu 40 % dengan kematian sekitar 50 % diatas usia 60 tahun (Nurkhalida, 2003).

Pertambahan usia menyebabkan beberapa perubahan fisiologis, seperti terjadi peningkatan resistensi perifer dan aktivitas simpatik. Sensitivitas refleks baroreseptor dalam pengaturan tekanan darah padausia lanjut, sudah berkurang. Peran ginjal juga sudah berkurang, dimana aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus menurun (Kummar, 2005).

## **3) Jenis Kelamin**

Faktor jenis kelamin berpengaruh terhadap hipertensi, dimana laki-laki menderita hipertensi dibandingkan perempuan dengan rasio sekitar 2,29 mmHg untuk peningkatan darah sistolik. Kejadian hipertensi lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan pada usia dibawah 55 tahun. Tingkatan ini menjadi sebanding pada 55-74 tahun. Usia diatas 74 tahun, perempuan lebih rentan mengalami hipertensi daripada laki-laki (Rahayu, 2012).

#### **4) Etnis**

Hipertensi lebih banyak terjadi pada orang berkulit hitam daripada kulit putih. Komunitas orang kulit hitam memiliki kadar renin yang lebih rendah dan sensitifitas terhadap vasopresin lebih besar (Armilawathy, 2007).

### **b. Faktor yang dapat dimodifikasi**

#### **1) Obesitas**

Menurut *National Institutes for Health USA (NIH,1998)*, prevalensi tekanan darah tinggi pada orang dengan Indeks Massa Tubuh (IMT)  $>30$  (obesitas) adalah 38% laki-laki dan 32% perempuan, dibandingkan prevalensi 18% laki-laki dan 17% perempuan yang memiliki IMT  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. Menurut Hall (1994) perubahan fisiologis dapat menjelaskan hubungan kelebihan berat badan dengan tekanan darah, yaitu terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, aktivasi saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin, perubahan fisik ginjal (Cortas, et all 2008). .

#### **2) Stress**

Hubungan stres dengan hipertensi diduga melalui saraf simpatis yang dapat meningkatkan tekanan darah secara intermiten. Stress yang tidak dikelola dengan baik dapat menimbulkan risiko hipertensi (Rahayu, 2012).

Hubungan stres dengan hipertensi diduga melalui aktivitas saraf simpatis sehingga meningkatkan tekanan darah secara intermiten. Stres yang berkepanjangan dapat mengakibatkan peninggian tekanan darah menetap (Laksono, 2013).

### **3) Merokok**

Zat-zat kimia beracun dalam rokok dapat mengakibatkan tekanan darah tinggi atau hipertensi. Salah satu zat beracun tersebut yaitu nikotin, dimana asupan nikotin sedikit sehingga hipertensi yang diderita ringan. Nikotin dapat meningkatkan adrenalin yang membuat jantung berdebar lebih cepat dan bekerja lebih keras, frekuensi denyut jantung meningkat dan kontraksi jantung meningkat sehingga menimbulkan tekanan darah meningkat (Aula, 2010).

Merokok berpengaruh terhadap kejadian hipertensi. Zat-zat kimia beracun seperti nikotin dan karbon monoksida yang dihisap melalui rokok yang masuk ke dalam aliran darah dapat merusak lapisan endotel pembuluh darah arteri, mengakibatkan proses aterosklerosis dan tekanan darah tinggi (Aula, 2010).

Merokok pada penderita tekanan darah tinggi semakin meningkatkan risiko kerusakan pada pembuluh darah arteri. Merokok menyebabkan peninggian tekanan darah.

Risiko merokok menyebabkan hipertensi berkaitan dengan jumlah rokok yang dihisap per hari, dan bukan pada lama merokok. Seseorang yang merokok lebih dari satu pak rokok sehari menjadi lebih rentan mendapat hipertensi. Zat-zat kimia dalam rokok bersifat kumulatif (ditimbun), suatu saat dosis racunnya akan mencapai titik toksis sehingga mulai kelihatan gejala yang ditimbulkannya. Merokok sebatang setiap hari akan meningkatkan tekanan sistolik 10–25 mmHg dan menambah detak jantung 5–20 kali per menit (Price dan Wilson, 2006).

Penelitian yang menjelaskan hubungan merokok dengan hipertensi:

- a)** Menurut penelitian Rahajeng dan Tuminah (2009) responden yang merokok setiap hari pada kelompok hipertensi ditemukan lebih tinggi (4,9%) daripada kelompok kontrol (2,6%) dan risiko pernah merokok ini secara bermakna ditemukan 1,11 kali dibandingkan yang tidak merokok.
- b)** Menurut penelitian Anggraini,dkk (2009) perokok dapat dihubungkan dengan peningkatan insiden hipertensi dimana sebagian besar penderita hipertensi memiliki kebiasaan merokok  $\geq 15$  batang/hari (56,5%).

- c) Menurut penelitian Lina dan Tanti (2009) kebiasaan merokok dapat meningkatkan risiko sebesar 14,375 kali lebih besar untuk terkena hipertensi primer.
- d) Menurut penelitian Awaluddin (2010) responden yang perokok atau mempunyai riwayat merokok mempunyai risiko menderita hipertensi 0,8 kali lebih besar dibandingkan dengan responden yang belum pernah merokok atau tidak memiliki riwayat merokok.
- e) Menurut penelitian Afiah (2011) responden yang mempunyai riwayat merokok ( $\geq 1$  batang/hari) mempunyai risiko menderita hipertensi 3,7 kali lebih besar dibandingkan dengan bukan perokok atau tidak memiliki riwayat merokok.

#### **4) Olahraga**

Pada orang yang kurang aktivitas akan cenderung mempunyai frekuensi denyut jantung lebih tinggi sehingga otot jantung akan harus bekerja lebih keras pada tiap kontraksi. Peningkatan tekanan darah dapat berlanjut pada target organ, seperti stroke untuk otak, penyakit jantung koroner untuk pembuluh darah dan otot jantung. Manfaat olahraga untuk meningkatkan kerja dan fungsi jantung, paru dan pembuluh darah yang ditandai dengan denyut nadi istirahat menurun, penumpukan asam laktat berkurang, meningkatkan HDL kolesterol, mengurangi aterosklerosis (Kusmana, 2002).

Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa berbagai faktor risiko kardiovaskuler dapat ditekan dengan melakukan aktivitas fisik. Pada latihan ringan tidak ada perubahan kadar aktivitas renin dalam plasma, perubahan konsentrasi aldosteron serum, maupun perubahan aktivitas *angiotensin converting enzyme* yang bermakna, sehingga melalui latihan ringan tekanan darah dapat menurun. Dengan kata lain, efek stimulasi sistem renin angiotensin bisa diatasi dengan latihan yang ringan. Kegagalan latihan untuk menurunkan tekanan darah pada beberapa individu mungkin karena perbedaan fungsi hemodinamik dan neuroendokrin (Kusmana, 2002).

#### **5) Konsumsi Alkohol**

Alkohol memiliki efek yang hampir sama dengan karbon monoksida, yaitu dapat meningkatkan keasaman darah. Darah akan menjadi kental sehingga jantung akan dipaksa bekerja lebih kuat lagi agar darah yang sampai ke jaringan mencukupi. 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 peminumnya (Maheswaran, 2015).

Mengonsumsi tiga gelas atau lebih minuman beralkohol perhari dapat meningkatkan risiko menderita hipertensi sebesar dua kali.

Namun, diduga peningkatan kadar kortisol dan peningkatan volume sel darah merah serta kekentalan darah berperan dalam menaikkan tekanan darah. Mengonsumsi tiga gelas atau lebih minuman beralkohol perhari meningkatkan risiko mendapat hipertensi sebesar dua kali. Bagaimana dan mengapa alkohol meningkatkan tekanan darah belum diketahui dengan jelas. Namun sudah menjadi kenyataan bahwa dalam jangka panjang, minum-minuman beralkohol berlebihan akan merusak jantung dan organ-organ lain. Orang-orang yang minum alkohol terlalu sering atau yang terlalu banyak memiliki tekanan darah yang lebih tinggi daripada individu yang tidak minum atau minum sedikit (Hull, 1996).

#### **6) Konsumsi Garam Berlebih**

Badan kesehatan dunia yaitu *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan pola konsumsi garam yang dapat mengurangi risiko terjadinya hipertensi. Kadar sodium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 100 mmol (sekitar 2,4 gram sodium atau 6 gram garam) perhari (Shapo ,et all 2003). Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Untuk menormalkannya cairan intraseluler ditarik ke luar, sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat (Shapo ,et all 2003).

Meningkatnya volume cairan ekstraseluler menyebabkan meningkatnya volume darah, sehingga berdampak timbulnya hipertensi. Karena itu disarankan untuk mengurangi konsumsi natrium/sodium. Sumber natrium/sodium yang utama adalah natrium klorida (garam dapur), penyedap masakan *monosodium glutamate* (MSG), dan *sodium karbonat*. Konsumsi garam dapur (mengandung iodium) yang dianjurkan tidak lebih dari 6 gram per hari, setara dengan satu sendok teh. Garam berhubungan erat dengan terjadinya tekanan darah tinggi, gangguan pembuluh darah ini hampir tidak ditemui pada suku pedalaman yang asupan garamnya rendah (Sianturi G, 2008).

Hasil penelitian Sugiharto (2007), menunjukkan bahwa OR hipertensi pada responden yang sering mengkonsumsi makanan asin ( $\geq 3$  kali/seminggu) jika dibandingkan yang mengkonsumsi makanan asin 1-2 kali seminggu adalah 4,57.

### **3. Kajian Khusus Pola Konsumsi**

#### **a. Definisi Pola Konsumsi**

Pola konsumsi adalah susunan makan yang mencakup jenis dan jumlah bahan makanan yang dikonsumsi oleh setiap orang dalam satu hari. Seseorang mengkonsumsi hidangan dalam jumlah yang cukup dan seimbang, maka kecukupan gizi terpenuhi sehingga dapat menjaga kesehatan secara optimal (Hamidah, 2016).

## **b. Pengukuran Konsumsi Makanan Tingkat Individu**

### **1) Metode Kuantitatif**

#### **a) *Food Recall 24 jam***

Prinsip dari metode *food recall 24 jam* ini dilakukan dengan mencatat jenis dan jumlah bahan makanan yang dikonsumsi pada periode 24 jam yang lalu. Hal terpenting bahwa dengan *recall 24 jam* data yang diperoleh bersifat kualitatif.. Untuk mendapatkan data kuantitatif, maka jumlah konsumsi makanan individu ditanyakan secara teliti dengan menggunakan alat ukuran rumah tangga (URT), seperti: sendok, gelas, piring, dan lain-lain (Sebayang, 2012).

Jika pengukuran dilakukan hanya satu kali (1 x 24 jam), data yang diperoleh kurang representatif menggambarkan kebiasaan individu. *Food recall 24 jam* sebaiknya dilakukan berulang-ulang dengan hari yang tidak berturut-turut (Sebayang, 2012).

#### **b) Metode *Estimated food records***

Pada metode ini responden diminta mencatat semua yang dimakan dan diminum setiap kali sebelum makan dalam URT atau menimbang dalam ukuran berat (gram) dalam periode tertentu (2-4 hari berturut-turut), termasuk cara persiapan dan pengolahan makanan (Sebayang, 2012).

### **c) Metode Penimbangan Makanan (*Food weighing*)**

Pada Metode penimbangan makanan, responden atau petugas menimbang dan mencatat seluruh makanan yang dikonsumsi responden selama 1 hari (Sebayang, 2012).

## **2) Metode Kualitatif**

### **a) *Food Frequency***

*Food Frequency Questionnaire* (FFQ) merupakan metode yang bersifat kualitatif dan menggambarkan frekuensi konsumsi per hari minggu atau bulan. Metode *food frequency* yang telah dimodifikasi dengan estimasi URT dalam gram dan cara memasak, adalah metode kuantitatif (FFQ semi kuantitatif). Pada FFQ semi kuantitatif skor zat gizi pada setiap subyek dihitung dengan cara mengalihkan frekuensi relatif setiap jenis makanan yang dikonsumsi yang diperoleh dari data komposisi makanan (Roselly, 2008).

Kelebihan metode *food frequency*, antara lain : relatif murah, sederhana, dapat dilakukan sendiri oleh responden , tidak memerlukan latihan khusus dan dapat membantu menjelaskan hubungan antara penyakit dan kebiasaan makan (Supriasa, 2017). Kekurangan metode ini antara lain: tidak dapat menghitung intake zat gizi, sulit mengembangkan kuesioner pengumpulan data, membuat wawancara bosan,

dan responden harus jujur serta memiliki motivasi yang tinggi (Supariasa, 2017).

**b) Metode *Dietary History***

Metode ini bersifat kualitatif karena memberikan gambaran pola konsumsi berdasarkan pengamatan dalam waktu yang cukup lama (1 minggu, 1 bulan, 1 tahun). Hal yang perlu mendapat perhatian dalam pengumpulan data adalah keadaan musim-musim tertentu dan hari-hari tertentu seperti awal bulan, hari raya, ataupun saat menghadapi ujian-ujian tertentu (Sebayang, 2012).

**c. Hubungan Pola Konsumsi Natrium dengan Hipertensi**

Asupan natrium telah banyak diketahui memiliki hubungan dengan tekanan darah. Asupan natrium yang berlebih menyebabkan retensi natrium di dalam plasma. Retensi natrium menurunkan sintesis nitrit oksida, sebuah vasodilator arteriolar, dan meningkatkan faktor yang menghambat produksi nitrit oksida dalam plasma. Keseimbangan natrium dalam tubuh diatur oleh aldosteron, sebuah mineralkortikoid yang disekresi adrenal korteks. Ketika kadar natrium dalam darah meningkat, reseptor rasa haus pada hipotalamus menstimulasi sensasi rasa haus (Desrini, 2014).

#### **d. Hubungan Pola Konsumsi Lemak dengan Hipertensi**

Kebiasaan mengkonsumsi lemak jenuh erat kaitannya dengan peningkatan berat badan yang berisiko terjadinya hipertensi. Konsumsi lemak jenuh, meningkatkan risiko aterosklerosis yang berkaitan dengan hipertensi. Minyak goreng yang tinggi kandungan asam lemak tidak jenuhnya hanya memiliki nilai tambah gorengan pertama saja. Penggunaan minyak goreng lebih dari satu kali pakai dapat merusak ikatan kimia pada minyak, dan hal tersebut dapat meningkatkan pembentukan kolesterol yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan aterosklerosis dan hal yang memicu terjadinya hipertensi dan penyakit jantung (Kartikasari, 2012).

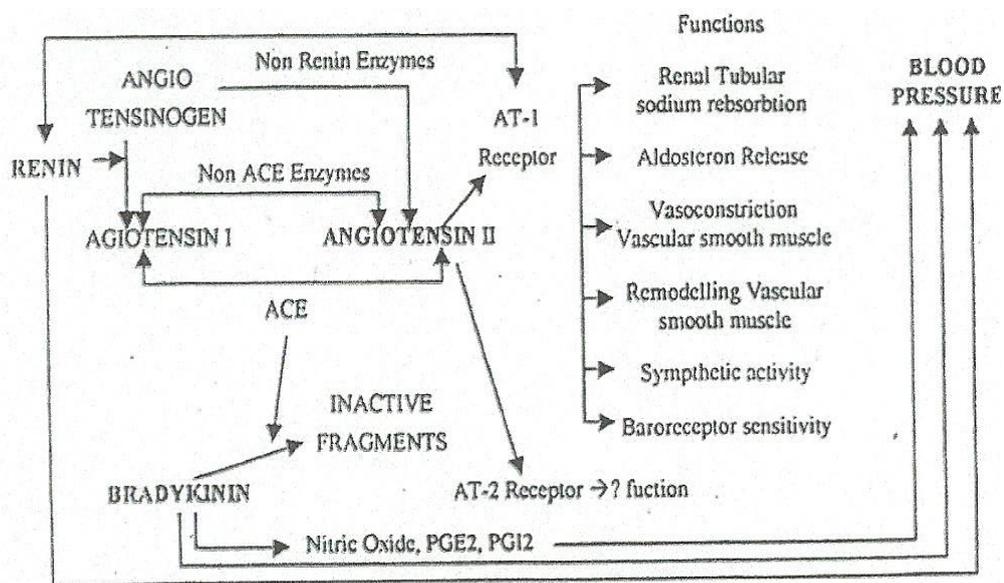
#### **4. Tinjauan Umum Polimorfisme Gen**

Renin, angiotensin, dan aldosteron memegang peranan penting, pada sebagian individu dengan hipertensi esensial, yang mempunyai aktivitas plasma renin yang rendah dan 20% mempunyai aktivitas plasma renin yang tinggi. Tekanan darah pasien hipertensi dengan plasma renin tinggi memberikan respons yang baik terhadap penyekat adreseptor-beta, yang menurunkan aktivitas plasma renin, dan terhadap penghambat angiotensin sehingga kelebihan renin dan angiotensin dapat diatasi (Katzung *et al*, 2012).

Variasi herediter dalam tekanan darah, bergantung pada efek kumulatif bentuk alelik gen yang mempengaruhi. Presdisposisi hipertensi esensial karena adanya variasi gen yang mengkode komponen sistem renin angiotensin. Ada keterkaitan hipertensi dan polimorfisme gen, di lokus angiotensinogen dan lokus angiotensin II tipe I. Varian genetik sistem renin angiotensin berperan dalam perbedaan rasial pengendalian tekanan darah (Robbins *et al*, 2009). Variasi gen-gen yang mengkode komponen-komponen tertentu sehingga menyebabkan polimorfisme pada suatu gen disebabkan oleh mutasi. Istilah mutasi pertama kali digunakan oleh Hugo de Vries, untuk mengemukakan perubahan fenotipe yang mendadak pada bunga *Oenothera lamarckiana* dan bersifat menurun.

Mutasi adalah perubahan pada materi genetik suatu makhluk yang terjadi secara tiba-tiba, acak, dan merupakan dasar bagi sumber variasi organisme hidup yang bersifat terwariskan (*heritable*). Mutasi berarti perubahan struktural atau komposisi genom suatu jasad yang terjadi karena faktor luar (mutagen) atau kesalahan replikasi. Perubahan urutan nukleotida mengakibatkan protein yang dihasilkan tidak dapat berfungsi baik, sel tidak mampu mentolerir inaktifnya protein, menyebabkan kematian (*lethal mutation*).

Jika saat sintesis DNA terjadi mutasi maka mutagen akan mempengaruhi pemasangan basa nukleotida sehingga tidak berpasangan dengan basa nukleotida seharusnya. Pada mutasi gen tidak terjadi perubahan lokus, bentuk, dan jumlah kromosom. Perubahan m-RNA, dalam sintesis protein akan menghasilkan perubahan protein, yang menghasilkan fenotipe berbeda.



**Gambar 5.** Mekanisme Resptor Pada Regulasi Tekanan Darah (Julius, 1999)

Pada penelitian ditemukan adanya Sistem Renin Angiotensin (RAS) jaringan yang dibuktikan dengan identifikasi adanya messenger RNA (mRNA) pada jaringan yang mampu mensintesa Angiotensin II secara lokal.

Fungsi RAS dengan sintesa Angiotensin II lokal telah ditemukan pada berbagai bagian tubuh seperti dinding pembuluh darah, jantung, ginjal, susunan saraf pusat, kelenjar adrenal, organ reproduksi dan juga pada jaringan lemak. RAS sirkulasi mengontrol efek jangka pendek (*Acute Circulating Hemostatic*) sedangkan RAS

jaringan berperan penting terhadap proses perubahan struktur patologis dan fungsi organ.

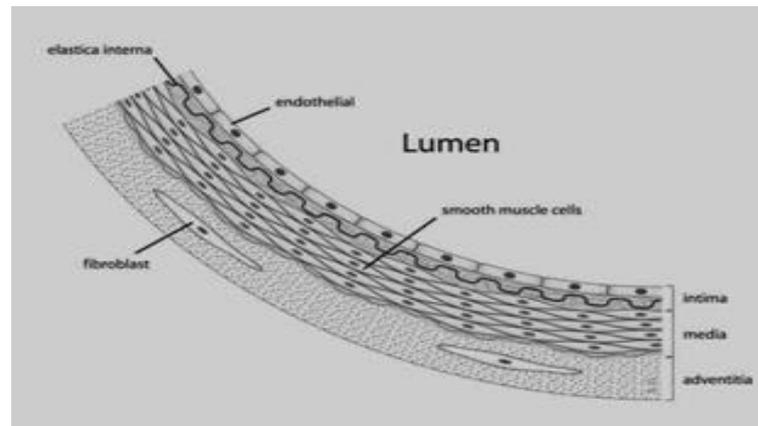
Para peneliti juga menghubungkan pembentukan Angiotensin II dengan ACE gen polymorphis dimana penderita yang mempunyai ACE genotip DD *homozygote* aktivitas ACE sangat meningkat, ini terbukti dengan penderita yang mempunyai DD *homozygote* angka kejadian penyakit pembuluh darah seperti infark miokard, ventrikel kiri hipertropi, diabetic nepropati, idiopatik dilated, kardiomiopati akan meningkat secara bermakna dibanding dengan penderita dengan genotip I/D heterzygote maupun dengan genotip II *homozygote* (Beneton, 1995).

Penelitian kejadian hipertensi berdasarkan kajian perubahan gen didalam tubuh, menjadi penanda sudah adanya perubahan dari tingkat sel pembuluh darah (endothelium).

## **5. Tinjauan Umum Endothel Pembuluh Darah**

### **a. Fungsi sel endotel normal**

Sel endotel melapisi bagian dalam lumen dari pembuluh darah diseluruh tubuh dan berperan sebagai penghubung antara sirkulasi darah dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Disamping berperan sebagai penyekat fisik antara darah dan jaringan, sel endotel memfasilitasi berbagai fungsi yang kompleks dari sel otot polos pembuluh darah dan sel-sel didalam kompartemen darah. (Shahab, Alwi, 2009)



**Gambar 6.** Mikroanatomi dari pembuluh darah kapiler.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sel endotel memegang peran penting dalam proses homeostasis yang terjadi melalui integrasi berbagai mediator kimiawi. Sistem ini mempunyai efek baik terhadap sel-sel otot polos pembuluh darah maupun sel-sel darah sehingga dapat menimbulkan berbagai perubahan antara lain :

- 1) Vasodilatasi atau vasokonstriksi untuk mengatur kebutuhan suplai darah bagi seluruh organ tubuh manusia.
- 2) Pertumbuhan dan atau perubahan-perubahan karakteristik penotif dari sel-sel otot polos pembuluh darah.
- 3) Perubahan-perubahan proinflamasi atau antiinflamasi.
- 4) Mempertahankan kekentalan darah dan mencegah perdarahan.

**Tabel 3.** Target Fungsional dan Fungsi Spesifik Sel Endotel

Target fungsional dari sel endotel	Fungsi spesifik	
	Lumen	Vasokonstriksi
	<i>Endothelin</i>	<i>NO (Nitrat Oksida)</i>

	<i>Angiotensin II</i> <i>ET-1</i> <i>Thromboxane A<sub>2</sub></i> <i>PGH<sub>2</sub></i>	<i>Bradykinin</i> <i>Hyperpolarizing factor</i>
<b>Pertumbuhan</b>	<b>Stimulasi</b>	<b>Inhibisi</b>
	<i>Platelet derived growth factor (PDGF)</i> <i>Fibroblast Growth Factor</i> <i>IGF-1</i> <i>Endothelin</i> <i>Angiotensin II</i>	<i>NO (Nitrat Oksida)</i> <i>PGI<sub>2</sub></i> <i>TGF</i>
<b>Inflamasi</b>	<b>Proinflamasi</b>	<b>Antiinflamasi</b>
	<i>Adhesion molecules :</i> <i>ELAM, VCAM, ICAM</i>	
<b>Hemostasis</b>	<b>Protrombotik</b>	<b>Antitrombotik</b>
	<i>PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)</i>	<i>Prostacyclin</i> <i>TPA (Tissue Plasminogen Activator)</i>

**Sumber : Shahab, 2009**

#### **b. Mediator Kunci Sel Endotel: Nitrat Oksida (NO)**

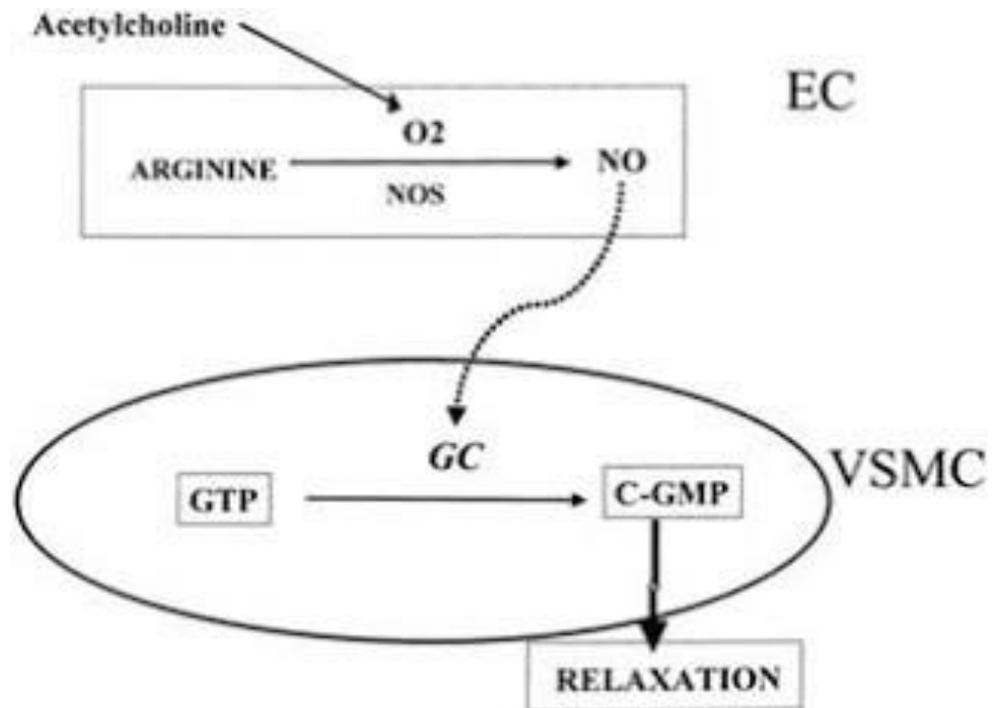
Nitrat oksida berperan mengontrol tonus vasomotor, homeostasis pembuluh darah dan saraf, serta proses imunologik. Nitrat oksida endogen diproduksi melalui perubahan asam amino L-arginine menjadi L-citrulline oleh enzim NO-synthase (NOS).

Beberapa isoform dari NOS telah berhasil dipurifikasi dan diklon sebagai: NOS-type I (yang diisolasi dari otak= neuronal NOS) dan NOS-type III (yang diisolasi dari sel endotel= endothelial NOS) yang disebut juga *constitutive-NOS* (cNOS). Kedua isoform ini diatur oleh Ca<sup>+2</sup>-calmodulin dan NADPH,

flavin adenine dinucleotide/mononucleotide (FAD/FMN), serta tetrahydrobiopterin (HB4) sebagai kofaktor. Neuronal-NOS (NOS type I) berperan penting dalam proses transmisi saraf, kontrol homeostasis pembuluh darah, proses pembelajaran dan memori.

Keberadaan NOS didalam sistem syaraf tepi, berhubungan dengan jalur syaraf nonadrenergic noncholinergic (NANC). Endothelial-NOS (NOS type III) berperan penting dalam mengontrol tonus pembuluh darah sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, seperti rangsangan mekanik (*shear stress*), receptor dependen (asetil kolin) dan reseptor independen (calcium ionophore).

Nitrat Oksida yang dihasilkan oleh NOS type III didalam endotel akan berdiffusi kedalam otot polos pembuluh darah yang akan mengaktifkan enzim guanylate cyclase. Bersamaan dengan peningkatan cyclic GMP, akan terjadi relaksasi dari otot polos pembuluh darah atau vasodilatasi.



**Gambar 7.** Sel Endotel Sebagai Regulator Dari Sel-Sel Otot Polos Pembuluh Darah

Sel endotel memproduksi nitrat oksida (NO) yang akan berdiffusi kedalam sel-sel otot polos pembuluh darah dan mengaktifasi enzim guanylate cyclase yang memproduksi cyclic GMP, yang akan merangsang relaksasi otot sehingga terjadi vasodilatasi.

Keadaan NOS type III juga berperan dalam pencegahan aggregasi platelet yang abnormal. NOS type II dan IV (yang diisolasi dari makrofag) bersifat independen terhadap Ca<sup>++</sup>-calmodulin dan disebut juga "*inducible-NOS*", karena aktivasinya hanya terjadi pada saat makrofag menimbulkan efek

sitotoksik sebagai respons terhadap sitokin (misal dalam keadaan sepsis).

**c. *Mediator Endotel Angiotensin II (ANG-II).***

Sel endotel memproduksi mediator yang merangsang vasokonstriksi, yaitu endothelin, prostaglandin dan angiotensin II, serta mengatur tonus pembuluh darah dengan cara mempertahankan keseimbangan antara vasodilatasi (produksi NO) dan vasokonstriksi (pembentukan Angiotensin II), yang diproduksi oleh sel endotel pada jaringan lokal. Produksi Angiotensin II diatur oleh angiotensin converting enzyme (ACE) yang bersifat proteolitik, disintesis oleh sel endotel, diekspresikan pada permukaan sel endotel dan mempunyai aktivitas dibawah pengaruh Angiotensin I.

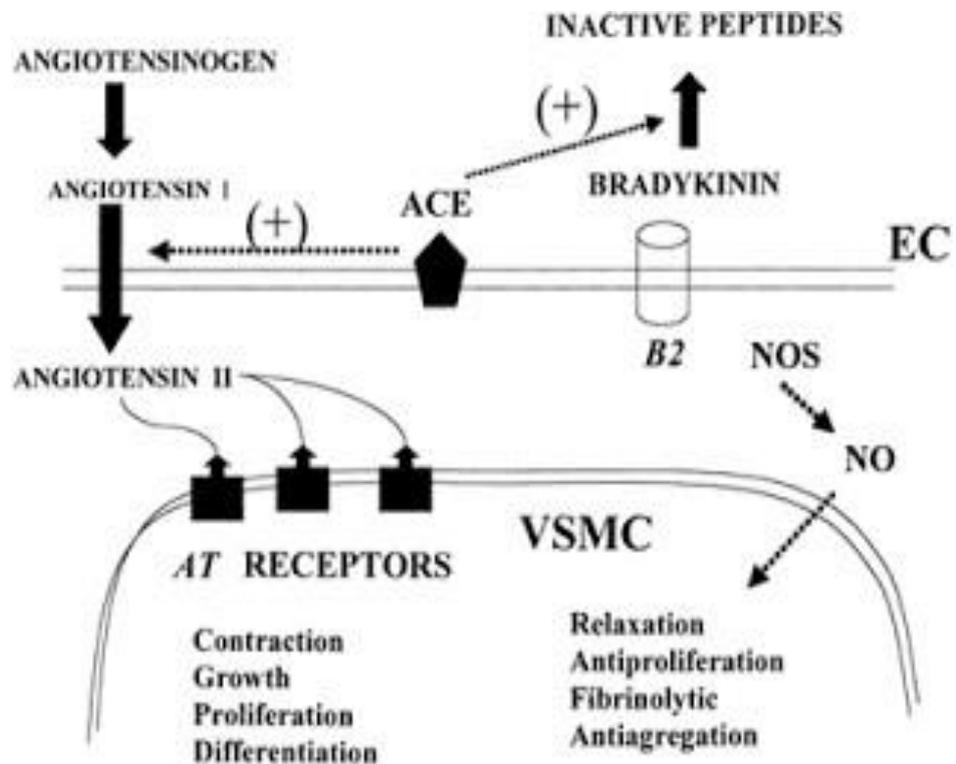
Produksi Angiotensin I diatur melalui proses pemecahan dari suatu makromolekul prekursor (angiotensinogen) dibawah pengaruh renin, suatu enzim proteolitik yang dihasilkan oleh ginjal. Angiotensin II berikatan dan mengatur tonus otot polos pembuluh darah melalui reseptor angiotensin yang spesifik.

Pengaruh ANG-II dapat memberi efek regulasi terhadap berbagai aktivitas fungsional otot polos pembuluh darah, termasuk kontraksi (vasokonstriksi), pertumbuhan, proliferasi dan differensiasi. Mekanisme kerja ANG-II berlawanan dengan efek Nitrat Oksida (NO), yang merupakan produk dari enzim

NOS sebagai respon pengaruh aktivator dan inhibitor spesifik. Produksi NOS diatur juga oleh konsentrasi lokal bradykinin, suatu peptida yang bekerja dengan reseptor b2 pada permukaan membran sel endotel untuk meningkatkan produksi NO melalui aktivasi NOS.

Konsentrasi lokal dari bradykinin diatur oleh aktivitas ACE, dimana ACE memecah bradykinin menjadi peptida yang inaktif. Kadar ACE yang tinggi akan menghambat aktivitas NO, karena peningkatan produksi ANG-II, dan penurunan konsentrasi bradykinin. Model pengaturan tonus pembuluh darah dan regulasi lumen pembuluh darah, dimana ACE memegang peranan penting, telah dikemukakan beberapa tahun terakhir. Aktivitas ACE yang tinggi akan menyebabkan vasokonstriksi karena menyebabkan penurunan produksi NO dan peningkatan produksi ANG-II. Keadaan ini menyebabkan kontraksi sel-sel otot polos pembuluh darah dan pengecilan diameter lumen pembuluh darah.

Aktivitas enzim ini akan diikuti dengan peningkatan pertumbuhan, proliferasi dan differensiasi sel otot polos pembuluh darah dan penurunan kerja anti proliferaatif dari NO serta penurunan proses fibrinolisis dan peningkatan agregasi platelet.



**Gambar 8.**Peranan ACE Dalam Mengatur Fungsi Sel Endotel

Membran sel endotel mengikat ACE yang bila mengalami overaktif atau over ekspresi, akan memproduksi sejumlah besar ANG-II. ANG-II bekerja langsung pada sel-sel otot polos pembuluh darah dengan cara menempel pada reseptor spesifik yang terdapat di membran sel. Aktivasi ACE juga akan menyebabkan katabolisme bradikinin yang lebih cepat.

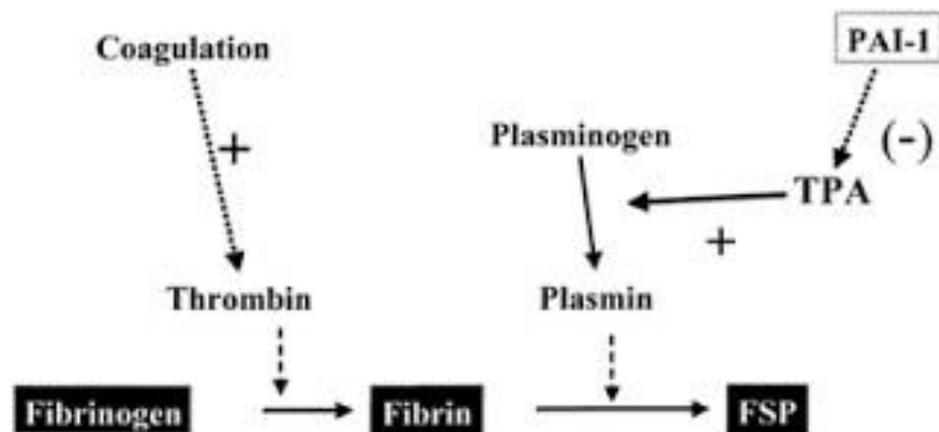
**d. Sel Endotel sebagai regulator hemostasis.**

Sel endotel mempunyai peran penting dalam mempertahankan kekentalan darah dan mengembalikan integritas dinding pembuluh darah bila terjadi cedera untuk mencegah perdarahan. Secara umum, sistem yang

mempertahankan mekanisme fungsi homeostasis pembuluh darah meliputi: 1) Lumen pembuluh darah (terjadi efek vasokonstriktor dan/atau vasodilator), 2) Platelet, 3) Koagulasi, dan 4) Fibrinolisis. Sel endotel berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan antara sistem koagulasi dan fibrinolitik. Koagulasi terjadi karena terbentuknya trombin yang aktif. Trombin merupakan suatu enzim proteolitik yang akan merubah fibrinogen menjadi fibrin dengan cara melepaskan fibrinopeptida A dan B. Fibrin kemudian akan mengalami polimerisasi dan cross-link membentuk gumpalan fibrin yang stabil (**stable clot**). Gumpalan fibrin selanjutnya akan mengalami pemecahan akibat kerja enzim proteolitik lain, yaitu plasmin, yang merupakan efektor utama dalam sistem fibrinolitik. Plasmin terbentuk dari plasminogen melalui kerja beberapa aktivator spesifik. Secara fisiologik (dan farmakologik) aktivator penting dalam proses perubahan plasminogen menjadi plasmin adalah *tissue plasminogen activator* (t-PA).

Peptida ini mempunyai peranan penting dalam proses pemecahan gumpalan fibrin dan mempertahankan keutuhan lumen pembuluh darah. Banyak digunakan dalam pengobatan oklusi akut, seperti infark miokard, stroke dan emboli paru masif.

Secara fisiologik regulator utama dari t-PA adalah plasminogen activator inhibitor (PAI), terdapat 4 jenis PAI, dimana PAI-1 berperan paling menonjol.



**Gambar 9.** Koagulasi dan Fibrinolisis Yang Diatur Oleh Sel-Sel Endotel.

**e. Mediator pertumbuhan sel otot polos vaskuler dan proses inflamasi.**

Sel endotel juga berperan penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel otot polos pembuluh darah dengan cara melepaskan berbagai promotor atau inhibitor pertumbuhan dan diferensiasi, yang memberi pengaruh terhadap terjadinya remodelling pembuluh darah.

Sejumlah besar peptida telah diketahui berperan sebagai messenger utama terhadap sinyal-sinyal pertumbuhan seperti *insulin-like growth factor 1 (IGF-1)*, *PGF*, *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, dll. Namun berbagai bukti menunjukkan bahwa rangsangan pertumbuhan otot polos pembuluh darah dimediasi oleh produksi lokal dari PGF dan ANG-II.

Sebagai antagonis utama dari kerja ANG-II dalam merangsang pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah adalah NO dan prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). Sel endotel juga terlibat dalam produksi berbagai molekul yang berperan dalam proses inflamasi, yaitu antara lain *leukocyte adhesion molecule (LAM)*, *intracellular adhesion molecule (ICAM)* dan *vascular cell adhesion molecule (VCAM)*. Molekul-molekul ini disebut sebagai "molekul adhesi" dan berfungsi mengaktifkan sel-sel yang terlibat dalam reaksi inflamasi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa dalam proses aterosklerosis terjadi peningkatan kadar pertanda-pertanda inflamasi (*acute phase proteins*) didalam darah.

**f. Disfungsi endotel**

Disfungsi endotel adalah suatu keadaan yang ditandai dengan ketidakseimbangan fungsi faktor relaksasi dan faktor kontraksi yang di produksi oleh endotel.

Disfungsi endotel dapat merupakan penyebab atau sebagai akibat penyakit pembuluh darah. Disfungsi endotel mengawali terjadinya perubahan struktur pembuluh darah. Hal ini menunjukkan betapa pentingnya peranan endotel yang utuh dalam memproteksi pembuluh darah. Beberapa pembuluh darah rentan untuk mengalami disfungsi endotel dan aterosklerosis, seperti arteri koroner epikardial, arteri besar

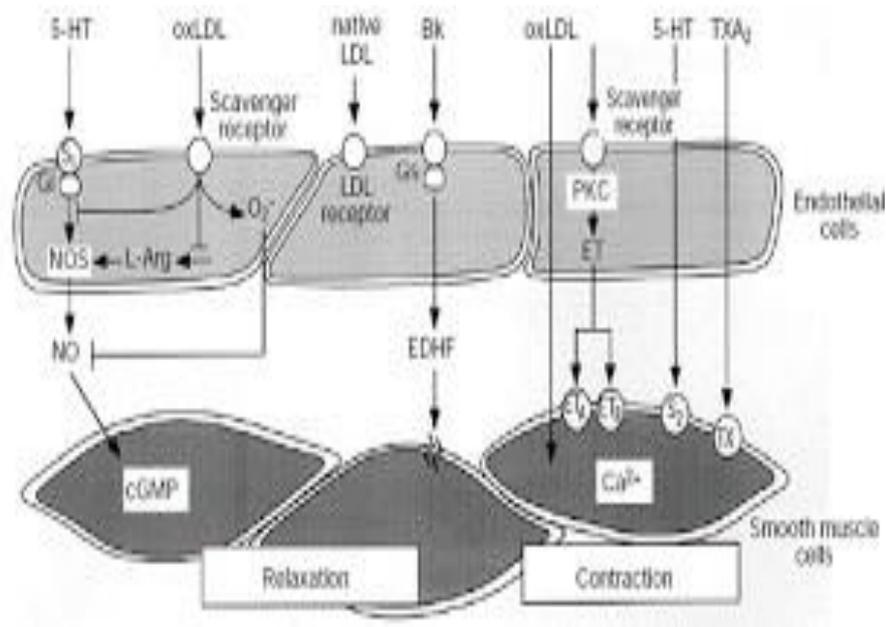
seperti aorta atau arteri iliaca, arteri mammaia interna dan arteri brachialis, terlindung terhadap disfungsi endotel.

Adanya perbedaan ini berhubungan dengan perubahan selektif akibat pengaruh tekanan nadi atau perubahan fungsi sel endotel itu sendiri pada daerah yang berbeda sepanjang jalur pembuluh darah. Perubahan morfologi sel endotel ini akan diikuti dengan perubahan fungsi dan penebalan tunica intima, disertai dengan akumulasi sel-sel darah putih, sel-sel otot polos pembuluh darah dan fibroblast serta endapan matriks.

#### **g. Faktor Risiko Kardiovaskular dan Disfungsi Endotel**

##### ***1) Hiperkolesterolemia***

Hiperkolesterolemia tanpa disertai perubahan<sup>2</sup> pembuluh darah aterosklerotik, dapat menghambat relaksasi otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menekan proses aterosklerosis. *Low Density Lipoprotein* (LDL) merupakan penentu (determinan) utama terhadap aterosklerosis.



**Gambar 10.** Disfungsi endotel pada hiperlipidemia dan aterosklerosis.

Kontributor utama adalah oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), yang melalui aktivasi reseptor *scavenger*, mengganggu aktivitas jalur L-arginin-NO. L-arginine eksogen dapat memperbaiki gangguan relaksasi pembuluh darah akibat pengaruh oxidized LDL. Komponen aktif dari LDL berupa lysolecithine yang mempunyai efek menyerupai efek LDL. Percobaan *in vitro*, menunjukkan bahwa didalam arteri koroner babi yang mengalami hiperkolesterolemi terjadi gangguan relaksasi pembuluh darah akibat pengaruh serotonin dan mengakibatkan aggregasi platelet dan thrombin. Disfungsi endotel dapat terjadi lebih luas pada stadium lanjut aterosklerosis.

Percobaan pada aorta kelinci yang mengalami hiperkolesterolemi menunjukkan bahwa produksi NO secara keseluruhan tidak mengalami penurunan, namun mengalami inaktivasi akibat pengaruh radikal superoksida yang terbentuk didalam endotel.

Temuan yang sama juga terjadi pada kelinci yang mengalami aterosklerosis berat. Dalam keadaan hiperkolesterolemia dan aterosklerosis, secara biologis Nitrat Oksida yang aktif mengalami penurunan, sebaliknya endothelin mengalami aktivasi. Pada keadaan hiperlipidemi dan aterosklerosis, produksi endothelin oleh sel2 endotel mengalami peningkatan, sementara ekspresi reseptor2 endothelin mengalami down regulasi.

Pemicu terjadinya peningkatan produksi endothelin adalah LDL yang meningkatkan ekspresi gen endothelin. Sel-sel otot polos pembuluh darah, yang mengalami migrasi kedalam tunica intima selama proses aterosklerotik, juga memproduksi endothelin. Endothelin dalam biakan sel otot polos pembuluh darah, dapat dilepaskan oleh faktor-faktor pertumbuhan seperti *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) atau oleh vasokonstriktor seperti arginine vasopressin.

Berbagai mediator yang terlibat dalam proses aterosklerosis juga merangsang produksi endothelin. Hal ini dapat menerangkan mengapa kadar endothelin plasma meningkat dan berkorelasi positif dengan terbentuknya lesi aterosklerotik.

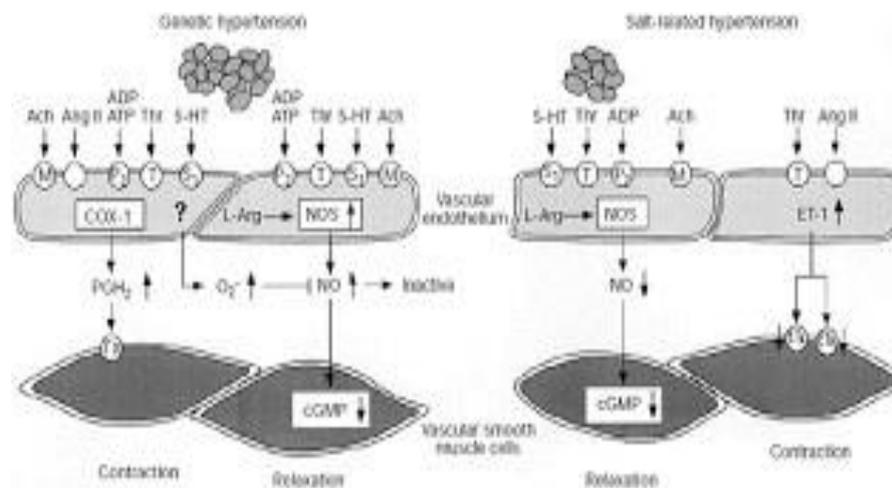
## **2) Hipertensi**

Disfungsi endotel yang terjadi pada hipertensi dapat menyebabkan peningkatan tahanan perifer didalam arteri kecil atau menimbulkan penyulit pada arteri sedang dan besar. Pada kebanyakan model hipertensi, tekanan darah yang tinggi disertai oleh hambatan relaksasi otot polos pembuluh darah.

Disfungsi endotel lebih mencolok pada beberapa pembuluh darah dan terjadi apabila tekanan darah meningkat. Jadi disfungsi endotel lebih merupakan akibat daripada sebagai penyebab hipertensi. Pada pasien dengan kejadian hipertensi, asetilkolin menyebabkan vasokonstriksi paradoks dari arteri koroner epikardial.

Mekanisme disfungsi endotel berbeda-beda pada berbagai model hipertensi. Pada penelitian dengan hipertensi spontan dari model hewan coba (tikus) yang mengalami hipertensi genetik, aktifitas enzim NO synthase mengalami peningkatan diduga disebabkan oleh karena meningkatnya inaktivasi NO oleh anion-anion superoksida.

Disamping itu, endotel dari tikus yang mengalami hipertensi spontan memproduksi sejumlah prostaglandin H<sub>2</sub>, yang akan mempengaruhi efek NO pada otot polos pembuluh darah dan platelet.



**Gambar 11.** Fungsi endotel dan hipertensi.

Sebaliknya, **salt-induced hypertension** disertai dengan gangguan bermakna dari aktifitas **endothelial NO synthase**. Kadar endothelin plasma masih dalam batas normal pada kebanyakan pasien dengan hipertensi kecuali bila ada kegagalan ginjal atau atherosclerosis. Meningkatnya produksi endothelin lokal dapat saja terjadi karena kebanyakan peptida ini dilepaskan secara abluminal, namun peningkatan kadar endothelin plasma tidak sepenuhnya merefleksikan kadar endothelin lokal. Produksi endothelin pembuluh darah mengalami penurunan pada tikus yang mengalami hipertensi secara spontan.

Namun mengalami peningkatan pada tikus Wistar-Kyoto yang mengalami hipertensi akibat diinduksi oleh angiotensin II. Pada model terakhir, aktifitas fungsional *Endothelin Converting Enzyme* (ECE) juga mengalami peningkatan.

### **3) Proses Menua**

Proses menua merupakan proses fisiologik yang disertai dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Diduga berhubungan dengan perubahan selular sebagai respons terhadap peningkatan stres oksidatif atau faktor lain seperti gangguan pelepasan mediator vasoaktif.

Dalam berbagai studi, relaksasi otot polos pembuluh darah mengalami penurunan sesuai dengan bertambahnya usia. Pada manusia, peningkatan aliran darah koroner yang diinduksi melalui infus asetilkolin berkurang dengan bertambahnya usia. Studi riset terbaru menunjukkan bahwa penurunan relaksasi endotel diduga berhubungan dengan penurunan pelepasan NO dan ekspresi gen endothelial NO synthase.

Walaupun kadar endothelin plasma meningkat dengan pertambahan usia, namun respons terhadap endothelin mengalami penurunan, diduga karena terjadinya *down* regulasi dari reseptor-reseptor pada beberapa pembuluh darah.

Proses menua juga mempengaruhi aktivitas fungsional ECE, yang dapat meningkat pada beberapa arteri.

#### **4) Diabetes Melitus**

Peningkatan kadar glukosa darah pasien DM, menyebabkan disfungsi endotel. Mekanisme yang mendasarinya antara lain meningkatnya sintesis endothelin dan atau gangguan jalur L-arginine-NO. Studi in vitro menunjukkan, peningkatan kadar glukosa darah, meningkatkan ekspresi NO synthase dan produksi anion superoksida. Gangguan fungsi vaskular akibat peningkatan kadar glukosa in vivo diduga dimediasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) melalui jalur NO synthase.

#### **5) Defisiensi estrogen**

Estrogen merupakan modulator fungsi vaskular yang penting. Terapi suli hormonal akan disertai penurunan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada perempuan post menopause. Secara In vitro maupun in vivo, estrogen memodulasi aktifitas NO synthase dan pembentukan Nitrat Oksida. Defisiensi estrogen dapat disertai disfungsi endotel dan peningkatan kadar endothelin didalam sirkulasi darah. Studi In vitro dan in vivo endothelin dapat dihambat oleh estrogen.

#### **6) Merokok**

Merokok mempengaruhi aktifitas NO secara langsung dan tak langsung. Asap rokok akan menurunkan produksi NO melalui penurunan kadar BH4. Menurunnya bioavailabilitas BH4 akan menyebabkan *uncoupling* dari eNOS.

Keadaan ini menyebabkan peningkatan pembentukan radikal bebas peroksinitrit yang akan menekan aktifitas eNOS. Merokok merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya aterosklerosis, karena dapat meningkatkan kadar trigliserida dan LDL dan menurunkan kadar HDL. Asap rokok juga akan menginduksi aktivasi platelet dan ekspresi molekul-molekul adhesi sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya trombosis. Merokok meningkatkan kadar homosistein, yang mempunyai efek toksik langsung terhadap endotel pembuluh darah.

#### 6. Tinjauan Umum *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

Teknik PCR merupakan reaksi invitro untuk menggandakan jumlah molekul DNA pada target tertentu dengan cara mensintesis molekul DNA baru yang berkomplemen dengan molekul DNA target dengan bantuan enzim dan oligonukleotida sebagai primer, yang dilakukan di dalam *thermocycler*. Panjang target DNA berkisar puluhan sampai ribuan nukleotida yang posisinya diapit sepasang primer. Primer yang berada sebelum target disebut primer *forward* sedangkan yang beras setelah target disebut *primer reverse*. Enzim sebagai pencetak rangkaian molekul DNA baru disebut enzim *polymerase*. Untuk dapat mencetak rangkaian dalam teknik PCR, diperlukan dNTPs yang mencakup dATP (nukleotida berbasis *Adenine*), dCTP (nukleotida berbasis *Cytosine*) dan dTTP (nukleotida berbasis *Thymine*) (Muladno, 2002).

Teknik PCR adalah suatu metode yang menggunakan komponen-komponen replikasi DNA untuk mereplikasi suatu fragmen DNA yang spesifik di dalam tabung reaksi. Metode ini dikembangkan untuk mempercepat isolasi DNA spesifik tanpa membuat dan melakukan pustaka genom. Dua primer oligonukleotida pendek digunakan untuk mengapit daerah DNA yang akan diamplifikasi. Primer menguatkan dan mencangkok target sequens, satu dari setiap *strand* dari *double strand* DNA molekul. Primer menetapkan limit daerah yang akan diamplifikasi dan DNA polymerase mereplikasi DNA diantara primer menggunakan empat deoksiribonukleotida (dGTP, dATP, dCTP, dTTP) yang disediakan di dalam tabung reaksi dengan penambahan dNTPs. Produk yang dihasilkan PCR dianalisa menggunakan elektroforesis gel agarose (Khairulanam, 2010).

Terdapat tiga tahap utama di dalam setiap penggunaan PCR, yaitu:

**a. Denaturasi**

Selama proses denaturasi, *double stranded* DNA akan membuka menjadi *single stranded* DNA. Hal ini disebabkan karena suhu denaturasi yang tinggi menyebabkan putusya ikatan hidrogen diantara basa-basa yang komplemen. Pada tahap ini, seluruh reaksi enzim tidak berjalan, misalnya reaksi polimerisasi pada siklus yang sebelumnya.

### **b. Annealing**

Primer akan menuju daerah yang spesifik, dimana daerah tersebut memiliki komplemen dengan primernya. Pada proses *annealing* ini, ikatan hidrogen akan terbentuk. Selanjutnya, DNA polymerase akan berikatan sehingga ikatan hidrogen tersebut akan menjadi sangat kuat dan tidak akan putus kembali apabila dilakukan reaksi polimerisasi selanjutnya, misalnya pada 72 °C.

### **c. Reaksi polimerisasi (*extension*).**

Reaksi polimerisasi atau perpanjangan rantai, terjadi pada suhu 72 °C. Primer yang telah menempel tadi akan mengalami perpanjangan dengan dNTP yang komplemen pada sisi 3'nya.

Jadi, seandainya ada 1 *copy gene* sebelum siklus berlangsung, setelah satu siklus, akan menjadi 2 *copy*, sesudah 2 siklus akan menjadi 4, sesudah 3 siklus akan menjadi 8 kopi dan seterusnya. Sehingga perubahan ini akan berlangsung secara eksponensial (Gaffar, 2007).

## **7. Tinjauan Khusus Kerang Pokea (*Batissa violacea var Celebensis*)**

### **a. Deskripsi Kerang Pokea**

Kerang berada dalam filum Mollusca, selain memiliki tubuh lunak, juga memiliki setangkup cangkang yang disebut "*valve*", sehingga dengan ukuran bilateral simetris dan terdiri dari dua cangkang tersebut, dinamakan *bivalvia* (Romimohtarto dan Juwana 2001).

Pada bagian dorsalnya, terdapat umbo yang merupakan pusat pertumbuhan cangkang. Sedangkan penghubung dua cangkang ini, adalah ligament yang berada pada posisi dorsal dibelakang apeks. Cangkang kerang pokea (*B. violacea celebensis* Martens 1897) berwarna coklat tua hingga ungu kehitam-hitaman. Ukuran panjang cangkang pokea bervariasi, yakni rata-rata sekitar 3,19-4,26 cm (Bahtiar 2005). Bentuknya sedikit pipih dan membulat (Gambar 12). Taksonomi kerang *B. violacea celebensis* Martens (1897) menurut Jutting (1954).

Filum : Mollusca

Kelas : Bivalvia

Bangsa : Veneroida

Suku : Corbiculidae

Marga : *Batissa*

Spesies : *Batissa violacea celebensis* Martens (1897)



**Gambar 12.** Morfologi dan anatomi kerang pokea (Yenni, 2012)

## **b. Kandungan Gizi dan Senyawa Aktif Kerang**

Moluska merupakan salah satu invertebrata laut yang diketahui menghasilkan metabolit sekunder. Kerang *B. violacea* Lamarck (1818) sudah dimanfaatkan sebagai sumberdaya perairan oleh masyarakat di Indonesia terutama di Jawa, Sumatera dan Sulawesi. Kerang ini dikenal dengan nama “lokan” yang laris diperdagangkan dalam bentuk segar dan olahan seperti gulai, soup, tumis, serta sate, di Sumatera Barat, Riau, Jambi hingga ke Malaysia.

Hasil analisis proksimat dari lokan ini, menunjukkan komposisi protein sebesar 58,16%, lemak 10,99%, air 85,50% dan abu 6,08%. Secara kualitatif, kerang lokan merupakan sumber protein hewani yang perlu diperhitungkan (Eka 2005). Pada kerang darah (*Anadara granosa*) dilaporkan sebagai sumber mineral yang berfungsi sebagai antioksidan, diantaranya Zn, Fe dan Cu. Nilai proksimat daging kerang darah mentah, memiliki kandungan protein 19,48%; air 74,37%; abu 2,24%; dan lemak 2,48%. Sedangkan pada daging kerang darah rebus, kandungan proteinnya 23,23%; abu 2,57%; air 65,69%; dan lemak 7,01% (Nurjanah *et al.* 2005). Salamah *et al.* (2008) melaporkan bahwa komponen bioaktif dalam ekstrak kijing taiwan (*Anodonta woodiana* Lea.) adalah kelompok alkaloid dan flavonoid. Hasil pengujian dengan 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH) sebagai radikal bebas menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> (*Inhibitor Concentration*) ekstrak kijing taiwan sebesar 201,52 ppm.

Penelitian terhadap kekerangan juga dilakukan Defer *et al.* (2009) yakni melakukan ekstraksi asam kerang jenis *Cerastoderma edule* (*Cardiidae*), *Ruditapes philippinarum* (*Veneridae*), *Ostrea edulis* (*Ostreidae*), *Crepidula fornicata* (*Calyptraeidae*) dan *Buccinum undatum* (*Buccinidae*) yang difraksinasi secara ekstraksi fase padat. Hasilnya menunjukkan adanya aktivitas antibakteri luas pada fraksi *C. edule* dan aktivitas tertinggi ditemukan pada *O. edulis*. Untuk antivirus, fraksi yang paling aktif ditemukan pada ekstrak asam *C. edule*. Selanjutnya, fraksi SPE dari moluska lainnya (40% fraksi SPE dari *O. edulis* dan 80% fraksi SPE dari ekstrak *B. undatum*, *C. edule* dan *R. philippinarum*) nilai EC50 ditampilkan lebih rendah 40% SPE dari *C. edule* tetapi pada konsentrasi *in vitro* lebih menyebabkan sitotoksitas. Kerang *Cyclina sinensis* (CSPS) dilaporkan adanya kegiatan antioksidan dan antikanker *in vitro* ekstrak kasar beserta fraksi yang dimurnikan (Jiang *et al.* 2011). Hasilnya menunjukkan bahwa CSPS kasar dan CSPS-3(fraksi 3) memiliki aktivitas *scavenging* kuat terhadap radikal superoksida dan radikal hidroksil.

Untuk antikanker, semua polisakarida memperlihatkan aktivitas dosis dalam konsentrasi 50-400 µg/ml. Pada konsentrasi 400 µg/ml, efek inhibisi CSPS kasar, CSPS-1, CSPS-2 dan CSPS-3 adalah masing-masing 35,16; 58,98; 42,91 dan 79,89%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa CSPS dapat menjadi sumber baru antioksidan alami dengan nilai potensi sebagai makanan kesehatan dan terapi.

### **c. Morfometrik kerang pokea**

Pengukuran morfometrik kerang pokea dilakukan terhadap 104 sampel. Pengukuran ini terdiri dari pengukuran berat utuh, berat daging, berat cangkang, panjang cangkang dan lebar cangkang untuk menentukan rendemen. Hasil pengukuran morfometrik pada kerang pokea, menunjukkan keragaman ukuran mulai dari besar, sedang, dan kecil. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan Bahtiar (2005) bahwa pola pertumbuhan populasi kerang pokea adalah tergolong cepat sampai lambat akibat pengaruh aktivitas kegiatan penambangan pasir maupun pengambilan kerang pokea.

### **d. Ekstraksi Komponen Bioaktif Kerang Pokea**

#### **1) Rendemen ekstrak kasar**

Proses ekstraksi bertujuan untuk mendapatkan bagian-bagian tertentu dari suatu bahan yang mengandung komponen-komponen aktif. Proses ekstraksi meliputi proses pengeringan sampel daging kerang pokea, penghancuran sampel sampai menjadi bubuk, maserasi dengan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda, penyaringan dan evaporasi menggunakan *vacuum rotary evaporator*.

Proses ekstraksi bertingkat menggunakan pelarut heksana p.a. (non polar), etil asetat p.a. (semi polar) dan metanol p.a. (polar). Rendemen ekstrak merupakan perbandingan jumlah ekstrak yang dihasilkan dengan jumlah sampel awal yang diekstrak.

Rendemen ekstrak dinyatakan dalam persen, sama halnya dengan nilai rendemen bahan. Nilai rendemen ekstrak dari masing-masing pelarut menunjukkan bahwa rendemen terbesar dihasilkan oleh pelarut polar yaitu metanol 13,70%; disusul oleh pelarut heksana 4,88% dan etil asetat 4,31%. Perbedaan nilai rendemen ini disebabkan oleh perbedaan jenis pelarut yang digunakan. Rendemen yang dihasilkan oleh pelarut metanol pada kerang pokea ini lebih besar dibandingkan dengan rendemen ekstraksi metanol pada jenis moluska lainnya, seperti kijang taiwan (*Anadonta woodiana* Lea) dengan rendemen 0,12% (Salamah *et al.* 2008); lintah laut (*Discodoris* sp.) dengan rendemen 4,29-5,95% (Nurjanah *et al.* 2009b); dan keong pepaya (*Melo* sp.) 12,53% (Suwandi *et al.* 2010).

## **2) Komponen bioaktif ekstrak kasar**

Uji fitokimia dilakukan untuk mendeteksi komponen bioaktif yang terdapat pada ekstrak daging kerang pokea dari pelarut yang berbeda tingkat kepolarannya. Pengujian dengan metode fitokimia ini dapat mendeteksi komponen bioaktif metabolit sekunder maupun metabolit primer yang memberikan aktivitas biologis fungsional, seperti protein dan peptida (Kannan *et al.* 2009). Hasil uji fitokimia dan identifikasi kelompok senyawa aktif dari ekstrak kasar kerang pokea menunjukkan bahwa ekstrak kasar kerang pokea kering pada fraksi non polar (heksana) mengandung hampir semua senyawa aktif yang dianalisis, kecuali senyawa peptida.

Pada fraksi semi polar (etil asetat) tidak ditemukan senyawa saponin, karbohidrat, peptida, dan asam amino bebas. Sementara pada fraksi polar (metanol), hanya senyawa fenol dan peptida yang tidak teridentifikasi. Nurjanah *et al.* (2009b) melaporkan bahwa komponen bioaktif yang terdapat pada ekstrak kasar, seperti alkaloid, steroid, saponin, fenol, asam amino bebas, dan karbohidrat diduga berperan sebagai antioksidan. Cos *et al.*(1998) melaporkan bahwa beberapa senyawa flavonoid bersifat antioksidan dan dapat menghambat kerja enzim *xantin oksidase* maupun reaksi superoksida. Menurut Kumar *et al.* (2006) bahwa senyawa flavonoid dari *stereospermum personatum* selain bersifat antioksidan, senyawa tersebut juga dapat menghambat kerja enzim *xantin oksidase*.

Steroid merupakan senyawa triterpenoid, yang dapat dikelompokkan atau diklasifikasikan menjadi steroid dengan atom karbon tidak lebih dari 21 yaitu sterol, sapogenin, glikosida jantung dan vitamin D. Steroid alami berasal dari berbagai transformasi kimia dua triterpena yaitu lanosterol dan sikloartenol. Senyawa steroid dapat digunakan sebagai bahan dasar pembuatan obat (Harbone 1987). Beberapa steroid seperti fukosterol yang diisolasi dari sumber daya hayati laut bersifat non toksik dan berkhasiat menurunkan kolesterol darah dan mendorong aktivitas antidiabetes (Bhakuni *et al.* 2005). Steroid juga memiliki efek peningkat stamina tubuh (aprodisiaka) dan anti-inflamasi(Bose *et al.* 1997).

Senyawa saponin merupakan larutan berbuih dan diklasifikasikan oleh struktur aglikan ke dalam triterpenoid dan steroid saponin. Kedua senyawa tersebut mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, dan sitotoksik. Saponin diketahui memiliki aktivitas dalam memacu apoptosis yaitu salah satu jenis kematian sel terprogram dan bersifat menguntungkan bagi tubuh (Hoffmann *et al.* 2001).

### **3) Aktivitas antioksidan ekstrak kasar**

Suatu senyawa memiliki aktivitas antioksidan jika mampu mendonorkan atom hidrogennya, ditandai dengan perubahan warna ungu menjadi kuning pucat (Molyneux 2004). Aktivitas antioksidan ekstrak kasar dari kerang pokea kering menunjukkan bahwa ekstrak kasar kerang pokea kering mempunyai nilai aktivitas antioksidan tertinggi pada pelarut polar metanol (Nurjanah *et al.* 2011).

Tingginya aktivitas antioksidan pada ekstrak kasar menggunakan pelarut polar, diduga karena banyak komponen aktif yang berhasil ditarik dari kerang pokea. Hal ini sesuai dengan hasil uji fitokimia secara kualitatif yang menunjukkan bahwa semua jenis senyawa aktif positif terdapat pada ekstrak kasar kerang pokea menggunakan pelarut metanol kecuali senyawa fenol dan peptida. Metanol dapat menarik senyawa antioksidan yang larut dalam air. Pada ekstrak kasar heksana, aktivitas antioksidan dari ekstrak kasar heksana paling lemah dibandingkan dengan antioksidan ekstrak kasar metanol dan etil asetat.

Hal ini diduga senyawa aktif yang dapat ditarik oleh pelarut heksana mempunyai karakteristik dan sifat berbeda dengan senyawa yang dapat ditarik oleh pelarut metanol maupun etil asetat. Aktivitas antioksidan ekstrak kasar kerang pokea yang terukur dengan metode DPPH ini masih sangat lemah, sebab Molyneux (2004) melaporkan bahwa suatu zat dikatakan memiliki sifat antioksidan bila nilai  $IC_{50}$  yang dihasilkan kurang dari 200 ppm.

Kandungan aktivitas antioksidan yang terukur dengan metode lain bisa lebih tinggi dibandingkan dengan metode DPPH. Menurut laporan Bohm (2010), pengukuran aktivitas antioksidan bisa dilakukan dengan beberapa metode dimana memberikan gambaran mekanisme yang berbeda. Untuk mendapatkan penilaian yang memadai dari kemampuan antioksidan sampel, diperlukan penggunaan lebih dari satu metode. Ali *et al.* (2008) melaporkan bahwa metode DPPH hanya bisa mengukur aktivitas antioksidan dengan mekanisme menangkap radikal bebas atau suatu zat yang dapat menyumbangkan atom hidrogennya.

#### **4) Toksisitas ekstrak kasar**

Meyer *et al.* (1982) melaporkan suatu ekstrak dianggap sangat toksik bila memiliki nilai  $LC_{50}$  di bawah 30 ppm, dianggap toksik bila memiliki nilai  $LC_{50}$  30 - 1.000 ppm dan dianggap tidak toksik bila nilai  $LC_{50}$  di atas 1.000 ppm.

Hasil uji toksisitas ekstrak kasar kerang pokea dari berbagai pelarut, diketahui bahwa ekstrak kasar dari pelarut heksana dan metanol tidak menyebabkan adanya kematian naupli *Artemia salina* (nilai  $LC_{50}$  di atas 1000 ppm) sehingga dianggap tidak bersifat toksik.

Sedangkan ekstrak kasar dari pelarut etil asetat dianggap toksik karena menyebabkan kematian naupli udang hingga 96,67% pada konsentrasi 700 ppm. Tingkat mortalitas larva udang *A. salina* pada berbagai konsentrasi dan nilai  $LC_{50}$  sampel ekstrak kasar kerang pokea dari pelarut semi polar (etil asetat).

Hasil uji toksisitas menggunakan ekstrak etil asetat kerang pokea, menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi akan menyebabkan semakin besarnya persentase kematian naupli. Nilai  $LC_{50}$  ekstrak etil asetat kerang pokea yang dihasilkan dari perhitungan, yaitu sebesar 666,81 ppm. Nilai tersebut menunjukkan, ekstrak etil asetat kerang pokea termasuk dalam kategori toksik.

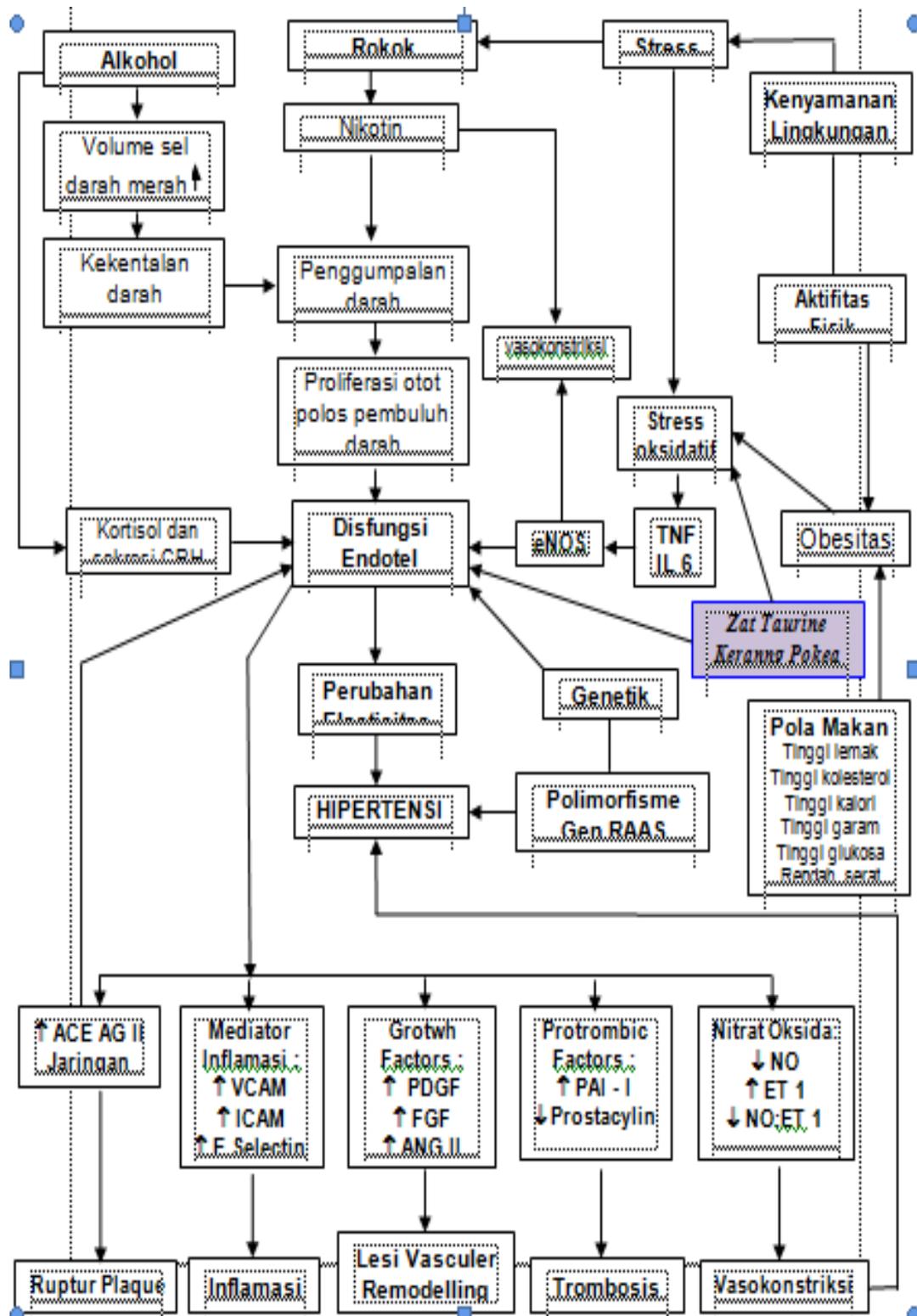
Menurut Pisutthanan *et al.* (2004), suatu fraksi memiliki potensi sebagai kandidat senyawa dengan aktivitas sitotoksik jika memiliki nilai  $LC_{50}$  relatif kecil atau kurang dari 1.000 ppm. Hasil penelitian Fajarningsih *et al.* (2008) melaporkan bahwa fraksi heksana dari makroalga *Turbunaria decurrens* dengan nilai  $LC_{50}$  672,59 ppm mempunyai aktivitas sitotoksitas terhadap sel tumor HeLa dengan nilai  $LC_{50}$  sebesar 15,1 ppm yang sangat prospektif dikembangkan sebagai senyawa antitumor.

Peteros dan Uy (2010) melaporkan bahwa jenis zat sitotoksik yang ada dalam ekstrak kasar diantaranya adalah tanin, flavonoid, triterpenoid, dan kumarin. Hasil fitokimia terhadap ekstrak kasar etil asetat kerang pokea yang mengandung flavonoid dan steroid/triterpenoid.

Berdasarkan kajian berbagai faktor risiko yang dipaparkan tersebut, dapat diketahui bahwa beragam faktor risiko yang dapat dimodifikasi, juga sangat berkaitan erat dengan faktor risiko yang tidak dimodifikasi, dalam menimbulkan kejadian hipertensi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi, misalnya: gaya hidup, aktifitas fisik, merokok, minum beralkohol, stress psikososial, pola konsumsi yang berlebihan dalam hal asupan lemak, dan garam (natrium). Sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, meliputi: usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan kejadian hipertensi.

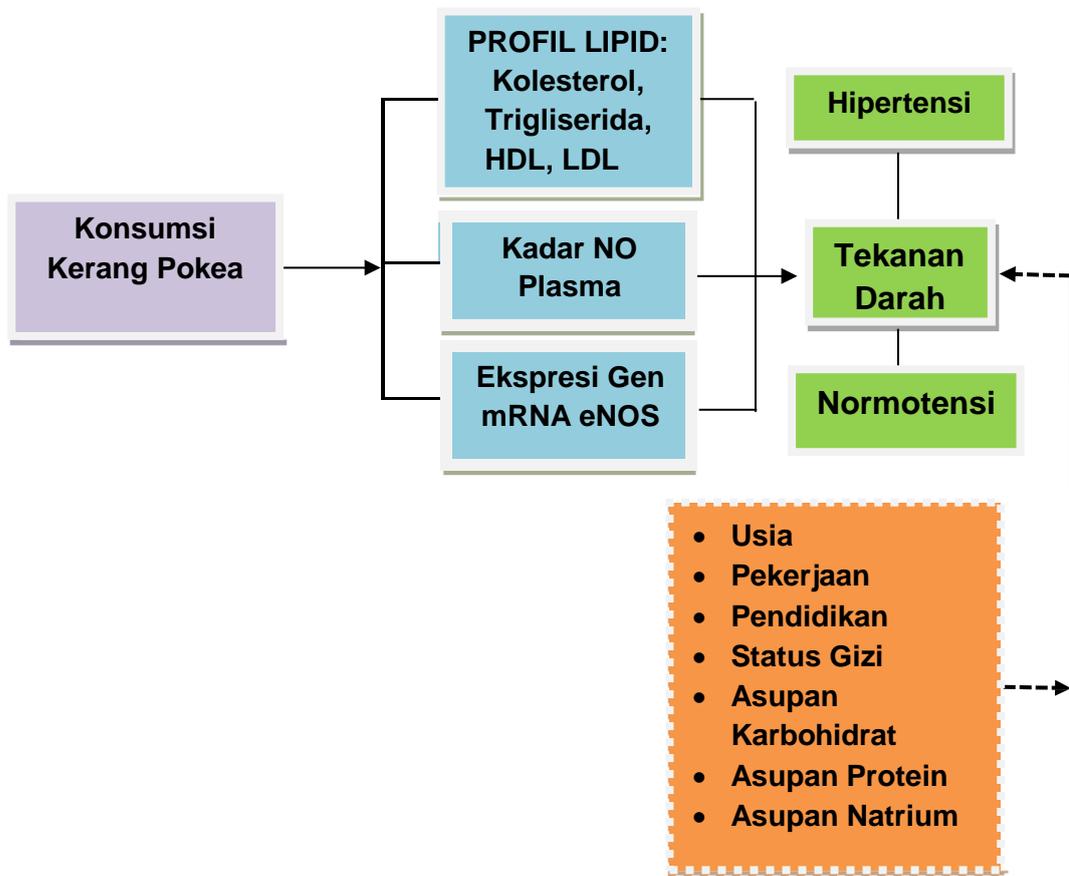
Semua keterkaitan antara berbagai faktor risiko tersebut dapat saling mempengaruhi kejadian hipertensi, sehingga akan berdampak pada adanya disfungsi endothel pembuluh darah, sebagaimana dijabarkan dalam kerangka teori, seperti tercantum dalam Gambar 13

## B. Kerangka Teori

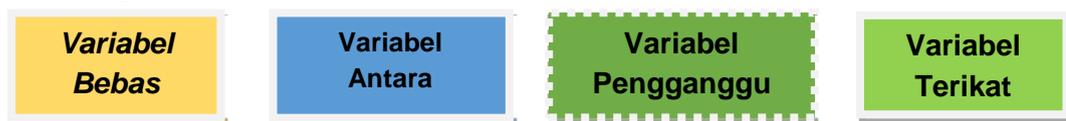


Gambar 13. Kerangka Teori Penelitian

### C. Kerangka Konsep



Keterangan :



**Gambar 14.** Kerangka Konsep Penelitian

#### a. Variabel Penelitian

1. **Variabel Bebas** : Konsumsi Daging Kerang Pokea
2. **Variabel Antara** : Profil Lipid, NO Plasma, Ekspresi Gen eNOS
3. **Variabel Terikat** : Hipertensi dan Bukan Hipertensi
3. **Variabel Pengganggu**

- 1) Karakteristik responden : usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, riwayat keluarga, status gizi, riwayat penyakit
- 2) Lingkungan tempat tinggal, asupan karbohidrat, asupan protein, asupan natrium dan asupan lemak

## **b. Definisi Operasional Variabel**

### **1. Hipertensi (Kasus):**

Kejadian hipertensi adalah responden yang terdiagnosis mengalami tekanan darah tinggi (hipertensi) dengan menggunakan kriteria pemeriksaan dari JNC VII.

### **2. Normotensi (Kontrol):**

Normotensi adalah responden yang terdiagnosis mengalami tekanan darah normal (normotensi) dengan menggunakan kriteria pemeriksaan dari JNC VII

### **3. Konsumsi Daging Kerang Pokea:**

#### **a. Definisi Operasional**

Jumlah asupan nutrisi daging kerang pokea per hari dalam mg yang dikonsumsi selama satu bulan terakhir, hasil wawancara dengan metode FFQ-SQ, diterjemahkan dari URT ke dalam gram, dihitung asupan nutrisinya, dengan perangkat lunak, sehingga diperoleh asupan kerang pokea (mg) dalam sehari.

#### **b. Kriteria Objektif**

Sesuai hasil penilaian *FFQ-SQ*, konversi asupan nutrisi pokea

#### 4. Asupan Karbohidrat

##### a. Definisi Operasional

Rata-rata jumlah asupan karbohidrat per hari dalam mg yang dikonsumsi selama satu bulan terakhir yang diperoleh dari hasil wawancara dengan metode *FFQ-SQ* diterjemahkan dari URT ke dalam gram dan dihitung menggunakan aplikasi perangkat lunak, sehingga diperoleh asupan natrium (mg) dalam sehari.

##### b. Kriteria Objektif (Kemenkes, 2014)

Tidak Terpenuhi      jika  $\leq 292$  gr/hari

Terpenuhi             jika  $> 292$  gr/hari

#### 5. Asupan Protein

##### b. Definisi Operasional

Rata-rata jumlah asupan protein per hari dalam mg yang dikonsumsi selama satu bulan terakhir yang diperoleh dari hasil wawancara dengan metode *FFQ-SQ* diterjemahkan dari URT ke dalam gram dan dihitung menggunakan aplikasi perangkat lunak, sehingga diperoleh asupan natrium (mg) dalam sehari.

##### b. Kriteria Objektif (Kemenkes, 2014)

1) Tinggi : Laki-laki       $> 67$  gram

Perempuan  $> 59$  gram

2) Rendah : Laki-laki      $< 65$  gram

Perempuan  $< 53$  gram

## 6. Asupan Natrium

### c. Definisi Operasional

Rata-rata jumlah asupan natrium per hari dalam mg yang dikonsumsi selama satu bulan terakhir yang diperoleh dari hasil wawancara dengan metode *FFQ-SQ* diterjemahkan dari URT ke dalam gram dan dihitung menggunakan aplikasi perangkat lunak, sehingga diperoleh asupan natrium (mg) dalam sehari.

### b. Kriteria Objektif (Kemenkes, 2014)

Berisiko :  $> 2000$  mg/hari

Tidak Berisiko :  $\leq 2000$  mg/hari

## 7. Asupan Lemak

### a. Definisi Operasional

Rata-rata jumlah asupan lemak per hari dalam gram yang dikonsumsi dari bahan makanan selama satu bulan terakhir, dari hasil wawancara dengan metode *FFQ-SQ* diterjemahkan dari URT ke dalam gram dan dihitung asupan lemak menggunakan aplikasi perangkat lunak sehingga diperoleh asupan lemak dalam sehari.

### b. Kriteria Objektif (Kemenkes, 2014)

Berisiko :  $> 67$  gr/hari

Tidak Berisiko :  $\leq 67$  gr/hari

## **8. Kadar Profil Lipid:**

Pemeriksaan laboratorium pada subjek penelitian terdiri dari pemeriksaan kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL.

Pengambilan sampel darah dilakukan setelah subjek berpuasa selama 8-10 jam. Sampel darah sebanyak 2 mL dikirim ke Laboratorium swasta di Kendari untuk dilakukan pemeriksaan kadar profil lipid. Kriteria Objektif, sesuai parameter hasil pemeriksaan laboratorium. Skala pengukuran numerik.

## **9. Kadar *Nitric Oxyde* Plasma**

Hasil Pemeriksaan kadar plasma yang diukur dari darah vena responden dengan menggunakan teknik ELISA dan sesuai prosedur pemeriksaan teknik PCR. Skala pengukuran numerik

## **10. Ekspresi Gen *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) :**

Hasil pemeriksaan konsentrasi eNOS dari sampel darah responden sebagai subjek penelitian, sesuai dengan prosedur teknik pemeriksaan PCR di laboratorium Biologi Molekuler FK Unhas. Skala pengukuran numerik (interval/rasio)

## **11. Pengendalian Faktor Lingkungan**

Faktor risiko yang dikendalikan dalam proses penelitian, yang dapat mempengaruhi kondisi hipertensi, seperti: riwayat genetik, Riwayat penyakit kronis, daerah tempat tinggal, pola makanan, minuman alkohol dan kondisi lingkungan. Upaya menyamakan kondisi psikologis saat pengumpulan data di lokasi penelitian.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

1. Konsumsi kerang pokea mempengaruhi kadar profil lipid pada penderita hipertensi dan bukan hipertensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara
2. Konsumsi kerang pokea mempengaruhi kadar *nitric oxyde* plasma pada penderita hipertensi dan bukan hipertensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara
3. Konsumsi kerang pokea mempengaruhi ekspresi gen eNOS pada penderita hipertensi dan bukan hipertensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara
4. Ada perbedaan pengaruh konsumsi daging kerang pokea terhadap profil lipid, kadar NO plasma, dan ekspresi gen eNOS antara penderita hipertensi dan bukan hipertensi di Kecamatan Sampara, Kabupaten Konawe, Sulawesi Tenggara