

**TESIS**

**ANALISIS  $\beta$ -TRACE PROTEIN SERUM PADA HIPERTENSI  
ANALYSIS OF SERUM  $\beta$ -TRACE PROTEIN IN HYPERTENSION**

Disusun dan diajukan oleh:

**RACHMA  
P062171307**



**PROGRAM STUDI BIOMEDIK KONSENTRASI KIMIA KLINIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**

Tesis

**ANALISIS  $\beta$ -TRACE PROTEIN SERUM PADA HIPERTENSI**

Disusun dan diajukan oleh

**R A C H M A  
P062171307**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK KONSENTRASI KIMIA KLINIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### ANALISIS $\beta$ -TRACE PROTEIN SERUM PADA HIPERTENSI

Disusun dan Diajukan Oleh

**RACHMA**

Nomor Pokok: P062171307

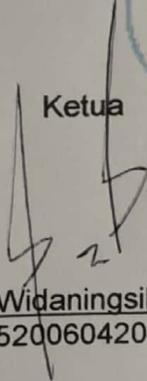
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pascasarjana Program Studi Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 Desember 2019 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

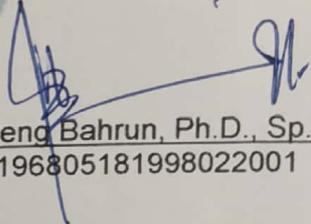
Menyetujui

Komisi penasihat

Ketua

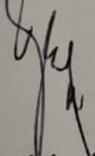
Anggota

  
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK  
NIP. 197909052006042001

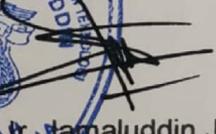
  
dr. Uleng Bahrun, Ph.D., Sp.PK (K)  
NIP. 196805181998022001

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Biomedik

Direktur Program Sekolah  
Pascasarjana Universitas Hasanuddin

  
dr. Ika Yustisia, S.Ked., M.Sc  
NIP. 197701212003122003



  
Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc  
NIP. 196703081990031001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : R a c h m a  
NIM : P062171307  
Program studi : Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

### **Analisis $\beta$ -Trace Protein Serum Pada Hipertensi**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 27 Desember 2019

Yang menyatakan



R a c h m a

## PRAKATA

### **Bismillahirrahmanirrahim**

### **Salam Sejahtera**

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul: "**Analisis  $\beta$ -Trace Protein Serum pada Hipertensi**". Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, kepada keluarganya, sahabatnya, kepada kita semua, serta kepada seluruh umatnya hingga akhir zaman.

Dalam pelaksanaan penelitian serta penyusunan tesis ini terdapat banyak hambatan serta kesulitan yang penulis hadapi. Untuk itu, dengan penuh kerendahan serta ketulusan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Yth. Rektor Universitas Hasanuddin Makassar; **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A.**, Yth Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin; **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Yth Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar; **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc**.
2. Yth **Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes.,Sp.PK** selaku Ketua Komisi Penasehat , **dr. Uleng Bahrun, Ph.D.,SpPK(K)** selaku Anggota Komisi Penasehat, yang dengan penuh keikhlasan dan ketulusan

telah memberikan waktu, tenaga, serta pemikiran dalam membimbing penulis sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

3. Yth **Dr. Burhanuddin Bahar, MS.**, Yth **Dr. dr. Nurahmi, M.kes., Sp.PK** dan Yth **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD., K-GH**, selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan masukan dalam penyelesaian tesis.
4. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta seluruh staf laboratorium.
5. Kepala Ruangan Laboratorium Penelitian Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN) Makassar beserta seluruh staf laboratorium.
6. Seluruh dosen konsentrasi Kimia Klinik yang telah mendidik, membagikan ilmu dan arahan serta pengalaman selama penulis menempuh Pendidikan di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
7. Teman seperjuangan “Kimia Klinik Angkatan 2017” atas kebersamaan, kekompakan, serta dorongan semangat kepada penulis selama menempuh Pendidikan.
8. Tak lupa untai terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan, cinta, kasih sayang serta pengorbanan waktu maupun materi untuk orang tuaku yang tercinta **Baharuddin Daeng Beta** dan **Herlina**, suami **Andi Ichsan Akbar** yang selalu mendampingi Penulis dalam suka maupun duka, memberikan semangat, dukungan moril dan materi serta doa, saudara-saudaraku **Amirullah, Wahyudi, Nasrul**

atas dukungannya, keponakan tersayang **Muhammad Khaisan Kholish** atas semangat dan hiburan yang selalu membuat Penulis senang.

9. Penanggungjawab laboratorium RS Hikmah Makassar **dr. Rostina Saddu, M.Kes., Sp.PK** atas semangat dan dukungannya sehingga Penulis dapat menyelesaikan pendidikan
10. Rekan kerja **Arni Herawati, Sri Supriatini, Rosmawati, Arfina Samir,** dan **Dwi Sartika** atas semangat dan dukungan sehingga Penulis dapat melaksanakan tanggungjawab dan tugas di tempat kerja sambil menyelesaikan pendidikan.
11. Sahabatku **Ayu Wahyuni Wahab** atas semangat dan dukungannya.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih terdapat banyak kesalahan. Untuk itu, kritik dan saran yang membangun senantiasa penulis harapkan demi kemajuan penulisan pada masa selanjutnya. Semoga tesis sebagai tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Semoga Rahmat dan hidayah-Nya senantiasa tercurah kepada kita semua.

**Makassar, 28 Desember 2019**

**R a c h m a**

## ABSTRAK

**Rachma.** Analisis B-Trace Protein Serum pada Hipertensi (dibimbing oleh Yuyun Widaningsih dan Uleng Bahrun).

Protein  $\beta$ -trace serum sebagai biomarker kerusakan pembuluh darah dan organ pada hipertensi.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan protein  $\beta$ -trace serum dengan hipertensi. Desain penelitian adalah cross sectional dengan jumlah sampel 44 yang terdiri dari 35 pasien hipertensif dan 9 normotensif dipilih secara unrandom sampling. Data dikumpulkan oleh peneliti meliputi usia, jenis kelamin, derajat dan lama hipertensi.

Analisis bivariat digunakan untuk melihat perbandingan konsentrasi protein  $\beta$ -trace serum pada hipertensi dan normotensi, derajat dan lama hipertensi. Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar subjek hipertensi berusia lebih dari 60 tahun sebesar 45,7%, subjek hipertensi berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu sebesar 65,7%, subjek mengetahui menderita hipertensi sejak 1-5 tahun paling banyak yaitu 40%, subjek penderita hipertensi derajat 1, 2, hipertensi sistolik terisolasi (HST) tidak berbeda jauh, 57,1% subjek dengan konsentrasi protein  $\beta$ -trace serum melebihi nilai kontrol. Analisis data menunjukkan konsentrasi protein  $\beta$ -trace serum pada hipertensi berbeda signifikan dengan normotensi ( $p < 0,005$ ), tidak ada perbedaan signifikan antara konsentrasi protein  $\beta$ -trace serum pada kelompok derajat dan lama hipertensi.

Kata kunci : Protein  $\beta$ -trace, hipertensi

## **ABSTRACT**

Rachma. *Analysis of serum  $\beta$ -trace protein on hypertension* (supervised by Yuyun Widaningsih and Uleng Bahrhun)

*$\beta$ -trace protein (BTP) as a biomarker of blood vessels and organs damage on hypertension.*

*Research aims to assess BTP relationships with hypertension. Research design is cross sectional with a sample number of 44 consisting of 35 hypertensive patients and 9 normotension were selected unrandom sampling. Data collected by researcher includes age, sex, degrees and length of hypertension.*

*Bivariate analysis to be used to see concentration in hypertension and normotension, degree and length of hypertension. Studies show that most of the hypertensive subjects are over 60 years old, which is 45,7%, the male sex is larger than the female subjects, which is 65,7%, the subjects have known their selves to hypertension since 1 to 5 years at the most, which is 40%. Subjects with hypertension degrees 1, 2 and isolated systolic hypertension (ISH) are not significantly different, 57,1%% of subjects with serum BTP concentrations are way beyond their control value. Data analysis indicates the serum BTP concentration in hypertension is significantly different from normotension ( $p < 0,005$ ), there is no meaningful difference between serum BTP concentration in the group of degree and length of hypertension.*

*Keywords :  $\beta$ -trace protein, hypertension*

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang Penelitian**

Sampai saat ini hipertensi masih merupakan tantangan besar yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan di Indonesia. Hipertensi adalah tekanan darah abnormal dengan angka sistolik lebih dari 140 mmHg dan diastolik lebih dari 90 mmHg pada kondisi tenang saat pengukuran dilakukan (Kemenkes, 2014). Hipertensi sering disebut pembunuh gelap (*silent killer*) karena seringkali keberadaannya disadari setelah menimbulkan komplikasi.

Prevalensi global hipertensi diperkirakan 1,13 miliar pada 2015. prevalensi keseluruhan hipertensi pada orang dewasa adalah sekitar 30-45% dan semakin meningkat pada usia di atas 60 tahun. Prevalensi yang tinggi tersebut konsisten di seluruh dunia, terlepas dari status pendapatan suatu negara baik rendah, menengah dan tinggi. Kemajuan diagnosa dan perawatan hipertensi meningkat selama 30 tahun terakhir namun kecacatan hidup yang disebabkan oleh hipertensi telah meningkat sebesar 40% sejak tahun 1990. Setiap kenaikan tekanan darah meningkatkan resiko kematian (*European Society of Hypertension/ European Society of cardiology (ESH/ESC) 2018*).

Berdasarkan Riskesdas 2018, 8,8% individu mengalami hipertensi, 32,3% penderita tidak meminum obat dengan rutin dan 13,3% sebaliknya atau bahkan tidak meminum obat. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar penderita hipertensi tidak melakukan penatalaksanaan yang baik. Peningkatan tekanan darah terus menerus dan berlangsung lama tanpa penanganan yang baik menyebabkan kerusakan berbagai organ baik secara langsung maupun tidak langsung.

Untuk itu pentingnya diagnosis dini serta penatalaksanaan yang tepat untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang akan terjadi atau mencegah kerusakan lebih lanjut yang sedang terjadi. Biomarker sangat penting sebagai acuan diagnosis dini pada penderita hipertensi agar penatalaksanaan yang tepat dapat dilakukan.

*$\beta$ -Trace Protein* (BTP) telah diusulkan sebagai biomarker alternatif Cystatin C untuk mengukur fungsi ginjal dan risiko kardiovaskular (Orenes, 2013).  *$\beta$ -Trace Protein* dapat menjadi biomarker yang lebih baik daripada kreatinin serum pada pasien cedera ginjal (Bhavzar et al, 2011).

Berbagai studi telah mengklarifikasi peran protektif  *$\beta$ -Trace Protein* pada jantung dengan hipoksia dan iskemia, stabilisasi plak aterosklerosis, angina pectoris, gagal jantung dekomposisi akut, hipertensi, dll ( Han F et al, 2009; Eguchi et al, 1997; Tokudome et al, 2009; Tanaka et al, 2009; Cipollone et al, 2004; Inoue et al, 2008;

Hirawa et al, 2002; Januzzi et al, 2011 dalam Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013).

Hirawa et al, 2002 melaporkan nilai  *$\beta$ -Trace Protein* serum dan ekskresi  *$\beta$ -Trace Protein* dalam urin jauh lebih tinggi pada pasien dengan hipertensi esensial (EHT) dibandingkan pasien dengan subjek normotensif, bahkan ketika pasien dengan hipertensi esensial menunjukkan fungsi ginjal yang tampaknya normal. Hipertensi dengan cedera ginjal dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* lebih lanjut dalam serum dan urin.

Hal itu menjadi dasar penelitian ini untuk mengetahui hubungan  *$\beta$ -Trace Protein* serum pada hipertensi. Penggunaan sampel serum dalam penelitian ini efisien untuk menghindari pengambilan sampel berulang yang akan menyakiti pasien.

## 1.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang penelitian di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah terdapat hubungan antara konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum dengan berbagai derajat hipertensi?
2. Apakah terdapat hubungan antara konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum dengan lamanya hipertensi?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Tujuan umum dalam penelitian ini yaitu:

1. Mengukur konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum pada pasien dengan berbagai derajat hipertensi.
2. Mengukur konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum pada pasien dengan lama hipertensi yang berbeda.

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

Tujuan khusus dalam penelitian ini yaitu:

1. Membandingkan konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum pada berbagai kelompok derajat hipertensi.
2. Membandingkan konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum pada berbagai kelompok lamanya hipertensi.

### **1.4. Hipotesis**

Hipotesa dalam peneltian ini adalah:

1. Ada perbedaan antara konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum dengan derajat hipertensi.
2. Ada hubungan antara konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum dengan lamanya hipertensi.

### 1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum dengan berbagai derajat hipertensi.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* serum dengan lamanya hipertensi.
3. Dapat dijadikan referensi penelitian lebih lanjut untuk menyelidiki diagnostik  *$\beta$ -Trace Protein* serum pada hipertensi dan cedera organ terkait

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Hipertensi

##### 2.1.1. Pengertian

Hipertensi berasal dari bahasa latin yaitu *hyper* yang berarti super atau luar biasa dan *tensio* yang berarti tegangan atau tekanan sehingga diartikan tekanan yang luar biasa atau dikenal dengan nama tekanan darah tinggi atau hipertensi.

Kontraksi jantung untuk memenuhi kebutuhan jaringan dan organ menimbulkan tekanan pada dinding pembuluh darah. Tekanan tersebut menyebabkan darah mengalir ke jaringan melewati pembuluh-pembuluh sehingga perfusi atau pertukaran zat dapat dipertahankan. Tekanan dan aliran darah tersebut membentuk hemodinamika (Muttaqin, 2012).

Pengukuran tekanan darah menghasilkan dua angka dalam satuan milimeter *merkury* yaitu angka sistolik yang menunjukkan tekanan darah saat jantung memompa darah dan diastolik yang menunjukkan tekanan darah saat jantung relaksasi. Tekanan maksimal darah terhadap dinding arteri ketika jantung berkontraksi menyemprotkan darah ke dalam pembuluh disebut tekanan sistolik dengan rerata 120 mmHg. Tekanan minimal darah terhadap arteri ketika darah keluar menuju ke pembuluh yang lebih kecil di hilir

selama jantung berelaksasi disebut tekanan diastol dengan rerata 80 mmHg (Corwin, 2000).

Hipertensi adalah penyakit tekanan darah melebihi normal yaitu tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg (Kemenkes RI, 2015). Menurut WHO, penyakit hipertensi merupakan peningkatan tekanan sistolik lebih besar atau sama dengan 160 mmHg dan atau tekanan diastolik sama atau lebih besar 95 mmHg.

Diagnosis hipertensi ditegakkan bila tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan/atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg pada pengukuran di klinik atau fasilitas layanan kesehatan (Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019).

Penyakit hipertensi memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap perkembangan Penyakit jantung dan pembuluh darah. Hipertensi adalah penyakit kronis dan tidak memiliki gejala khas sehingga penderita sering tidak menyadari menderita hipertensi sampai gangguan organ timbul. Gejala yang timbul sebenarnya adalah akibat dari kerusakan organ yang disebabkan oleh hipertensi seperti gangguan fungsi jantung, ginjal, atau stroke (Kemenkes, 2013).

### 2.1.2. Klasifikasi hipertensi

Berdasarkan etiologi, hipertensi ada dua yaitu:

a. Hipertensi esensial.

Hipertensi esensial atau hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya masih belum teridentifikasi. 90% penderita hipertensi termasuk hipertensi esensial (Kemenkes, 2014).

Secara fundamental, hipertensi esensial terjadi karena eksresi natrium berkurang sehingga menyebabkan volume darah bertambah, total resistensi perifer meningkat yang disebabkan oleh tingginya jumlah zat-zat vasokonstriktor, hipersensitivitas sel otot polos vaskular, maupun faktor neurogenik. Pada ginjal dapat terjadi gangguan regulasi tekanan darah melalui:

1. Sistem renin-angiotensin (misalnya hipertensi pada individu dengan varian genetik angiotensinogen yang spesifik; angiotensinogen merupakan substrat fisiologik untuk renin).
2. Homeostasis natrium.

Kelainan gen yang mempengaruhi tekanan darah disertai lebih dari satu variabel nongenetik seperti stres, asupan garam memberikan kontribusi pada individu yang secara genetik sudah memiliki predisposisi (Mitchell, et al. 2006).

b. Hipertensi sekunder atau nonesensial

Hipertensi sekunder atau nonesensial adalah hipertensi yang diketahui penyebabnya. Hipertensi sekunder akibat adanya suatu

penyakit atau kelainan yang mendasari, seperti stenosis arteri renalis, penyakit 1 parenkim ginjal, feokromositoma, hiperaldosteronism, dan sebagainya. 5-10% hipertensi terjadi karena penyakit ginjal, 1-2% karena kelainan hormon atau pemakaian obat tertentu (kemenkes, 2014). Salah satu contoh hipertensi sekunder adalah hipertensi vaskuler renal, yang terjadi akibat stenosis arteri renalis yang dapat bersifat kongenital atau akibat aterosklerosis. Pada stenosis arteri renalis, aliran darah mengalami penurunan, baroreseptor ginjal menjadi aktif sehingga renin dilepaskan dan dengan bantuan enzim angiotensin II terbentuk. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang menyebabkan resistensi perifer meningkat. Selain itu, secara tidak langsung angiotensin II meningkatkan sintesis aldosteron dan reabsorpsi natrium. Apabila dapat dilakukan perbaikan stenosis dengan mengangkat ginjal yang rusak, tekanan darah akan normal kembali. Penyebab lain dari hipertensi sekunder yaitu feokromositoma, suatu tumor penghasil epinefrin di kelenjar adrenal. Epinefrin menyebabkan kardiak output meningkat. Penyakit chusing menyebabkan peningkatan volume sekuncup akibat retensi garam dan peningkatan TPR karena hipersensitivitas sistem saraf simpatis. Aldosteronisme primer dan hipertensi yang berkaitan dengan kontrasepsi oral juga dianggap sebagai hipertensi sekunder.

Tabel 1. Tipe dan penyebab hipertensi

Tipe hipertensi	Penyebab hipertensi
Hipertensi esensial	Tidak diketahui
Hipertensi sekunder	<p data-bbox="691 600 1359 1039">Renal: Glomerulonefritis akut, penyakit ginjal kronik, penyakit polikistik, Stenosis arteri renalis, Displasia fibromuskuler arteri renalis, Vaskulitis renal, Tumor yang memproduksi renin</p> <p data-bbox="691 1039 1359 1989">Endokrin: Hiperfungsi korteks adrenal (sindrom chusing, aldosteronisme primer, hiperplasia adrenal kongenital, konsumsi licorice), Hormon-hormon eksogen (glukokortikoid, estrogen (termasuk obat pemicu kehamilan serta kontrasepsi oral), obat-obat simpatomimetik, makanan yang mengandung tiramin dan preparat inhibitor monoamin oksidase (MAO)), Feokromositoma, Akromegali, Hipotiroidisme (miksoderma), Hipertiroidisme (tirotoksikosis), Hipertensi yang ditimbulkan oleh kehamilan</p>

	<p>Kardiovaskuler:</p> <p>Koarktasio aorta, Poliarteritis nodosa (atau vaskulitis lainnya), Peningkatan volume intravaskuler, Peningkatan curah jantung, Rigiditas aorta</p>
	<p>Neurologik:</p> <p>Psikogenik, Peningkatan tekanan intrakranial, Sleep apnea, Stres akut yang meliputi pembedahan</p>

(Sumber: Mitchell, et al. 2006).

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan tinggi rendahnya tekanan darah sistol (TDS) dan tekanan darah diastol (TDD). The Seven Of The Joint National Comitte on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure ( JNC 7) , hipertensi dibagi dalam empat klasifikasi berdasarkan pada nilai rerata dari dua atau lebih pengukuran tekanan darah yang pemeriksaannya dilakukan pada posisi duduk dalam setiap kunjungan berobat yaitu normal, pre-hipetensi, hipertensi, hipertensi stage I, dan hipertensi stage II.

ESH/ESC membagi hipertensi dalam tujuh kategori berdasarkan nilai *cut off* yaitu optimal, normal, normal tinggi/prehipertensi, dan hipertensi derajat I,II,III. Nilai cut off

digunakan untuk menyederhanakan diagnosis dan keputusan tentang pengobatan.

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah

JNC VII			ESC/ISH (2018)			
Klasifikasi tekanan darah	TDS mmHg	TDD mmHg	Klasifikasi tekanan darah	TDS mmHg		TDD mmHg
Normal	<120	<80	Optimal	<120	dan	<80
Pre-hipertensi	120-139	80-89	Normal	120-129	dan/ atau	80-84
hipertensi	≥140	≥90	Tinggi normal	130-139	dan/ atau	85-89
Hipertensi stage I	140-159	90-99	Hipertensi grade I	140-159	dan/ atau	90-99
Hipertensi stage II	>160	>100	Hipertensi grade II	160-179	dan/ atau	100-109
			Hipertensi grade III	>180	dan/ atau	>110
			Hipertensi sistolik	≥140	dan	<90

(Sumber: Chobanian AV, et al. Hypertension. 2003;42:1206-1252, ESH/ESC 2018)

Individu dengan pre-hipertensi berisiko besar menjadi hipertensi. Peningkatan tekanan darah sedikit saja dapat mengubah prehipertensi menjadi hipertensi sehingga perlu mengatur pola hidup agar tidak menjadi hipertensi. bahkan jika prehipertensi telah menunjukkan gejala, obat antihipertensi harus dikonsumsi. Prehipertensi bukanlah penyakit melainkan sebutan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko lebih besar menderita hipertensi. umumnya, penderita hipertensi termasuk dalam hipertensi derajat I. Hipertensi derajat II dan derajat III berisiko tinggi terhadap serangan jantung, stroke atau masalah lain yang berkaitan dengan hipertensi. Bila tekanan darah penderita hipertensi berbeda dengan klasifikasi, misalnya TDS 170 mmHg sedangkan TDD 90 mmHg maka derajat hipertensi ditentukan dari tekanan sistolik (TDS) karena merupakan tekanan yang terjadi ketika jantung berkontraksi memompakan darah.

Klasifikasi hipertensi hasil konsensus Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia ditentukan berdasarkan ukuran tekanan darah sistolik dan diastolik dengan merujuk pada *2018 ESC/ESH Hypertension Guidelines*. Penentuan stratifikasi resiko hipertensi dilakukan berdasarkan tingginya tekanan darah, adanya faktor resiko lain, kerusakan organ target dan penyakit penyerta tertentu.

Menurut bentuknya, hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu:

- a. Hipertensi sistolik adalah peningkatan angka sistolik karena jantung memompa terlalu kuat yang menunjukkan tingginya tekanan pada arteri bila jantung berkontraksi.
- b. Hipertensi diastolik adalah peningkatan angka diastolik pada saat jantung relaksasi karena penyempitan abnormal pembuluh darah kecil sehingga darah kesulitan melewatinya dan menyebabkan besarnya resistensi..

### **2.1.3. Patogenesis hipertensi**

Nilai Tekanan darah ditentukan oleh kecepatan denyut jantung (heart rate, HR), volume sekuncup (stroke volume, SV), dan total resistensi perifer (total peripheral resistance, TPR). Peningkatan salah satu dari ketiga variabel tersebut yang tidak dikompensasi dapat menyebabkan hipertensi.

Faktor risiko hipertensi menyebabkan perubahan tekanan darah. Apabila terjadi perubahan tekanan darah, baroreseptor mengirim informasi ke pusat kardiovaskuler di otak sehingga menyebabkan perangsangan simpatis. Pengaktifan sistem saraf simpatis akan mengeluarkan norepinefrin dan epinefrin. Norepinefrin berikatan dengan reseptor spesifik di sel-sel otot polos pembuluh yang disebut reseptor  $\alpha$  untuk menimbulkan vasokonstriksi. Vasokonstriksi menyebabkan peningkatan tahanan perifer. Selain itu, norepinefrin dan epinefrin juga berikatan dengan

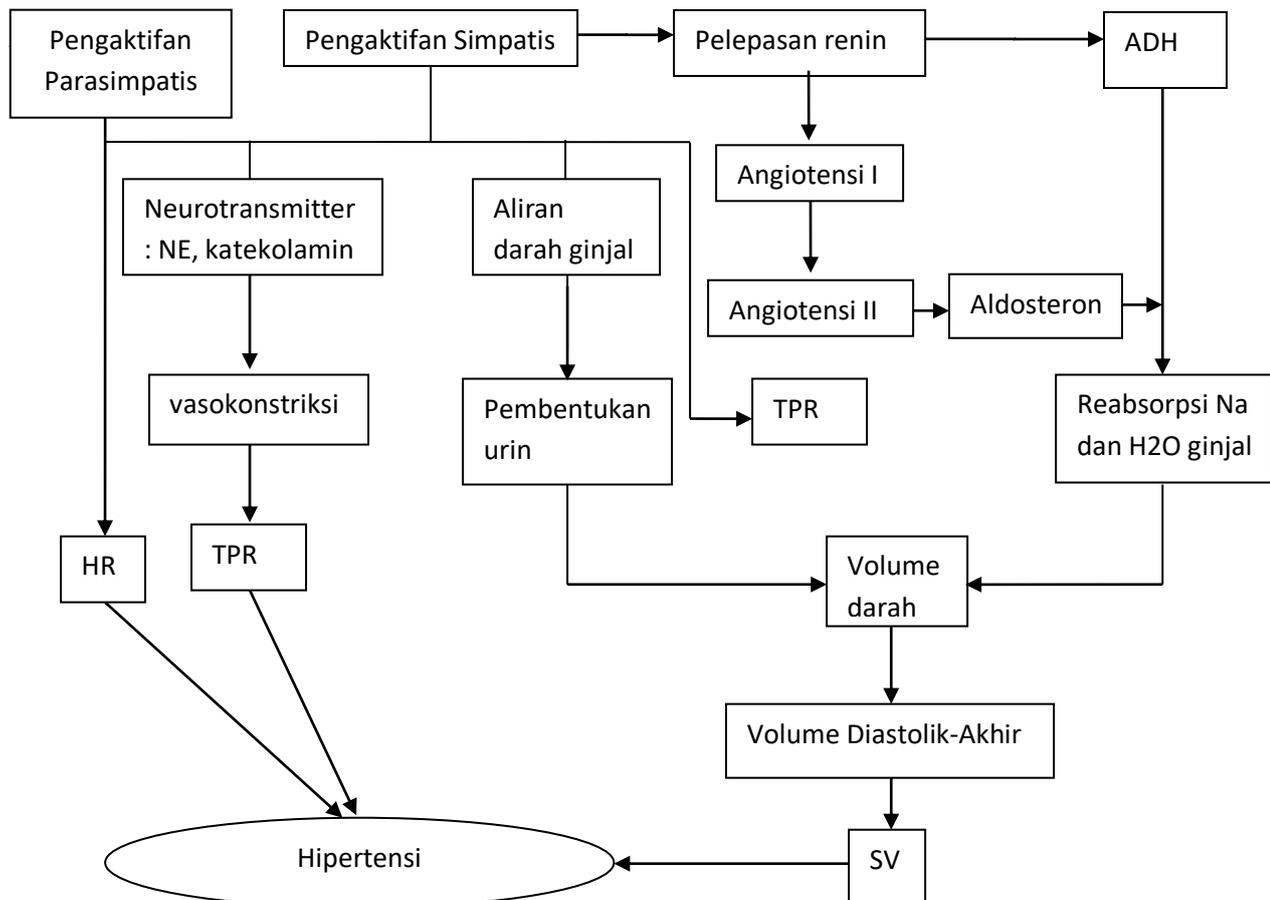
reseptor  $\beta_1$  pada jantung untuk meningkatkan kecepatan denyut jantung.

Perubahan tekanan darah juga dirasakan oleh baroreseptor di ginjal. Apabila tekanan tinggi, maka pelepasan hormon renin berkurang. Apabila tekanan turun, maka pelepasan renin meningkat. Renin beredar dalam darah dan bekerja sebagai enzim yang mengubah protein angiotensinogen yang dihasilkan oleh hati menjadi angiotensin I. Angiotensin I diuraikan oleh enzim pengubah-angiotensin (angiotensin-converting enzyme) menjadi protein 8 asam amino yang disebut angiotensin II. Angiotensin II adalah suatu vasokonstriktor kuat yang secara langsung meningkatkan TPR dan sintesis aldosteron. Aldosteron beredar dalam darah ke ginjal menyebabkan sel-sel tubulus distal meningkatkan reabsorpsi natrium dan dengan adanya ADH (*antidiuretic hormone*) reabsorpsi air juga meningkat sehingga terjadi peningkatan volume darah, volume sekuncup, dan curah jantung dan tekanan darah.

Volume sekuncup meningkat apabila volume plasma juga meningkat. Hal ini dapat disebabkan oleh gangguan penanganan garam dan air pada ginjal (peningkatan pelepasan renin atau aldosteron atau penurunan aliran darah ke ginjal atau konsumsi garam yang berlebihan). Jika volume plasma meningkat maka

volume diastolik akhir (preload jantung), volume sekuncup dan juga meningkat maka terjadi peningkatan tekanan darah.

Rangsangan saraf dan hormon secara abnormal pada arteriol atau respon arteriol yang berlebihan terhadap rangsangan normal dapat meningkatkan resistensi perifer. Pada peningkatan TPR, jantung harus memompa secara kuat agar menghasilkan tekanan yang lebih besar sehingga darah dapat melintasi pembuluh-pembuluh yang sempit. Hal ini disebut peningkatan dalam afterload jantung, dan biasanya berkaitan dengan peningkatan tekanan diastolik. Apabila peningkatan afterload berlangsung lama, maka ventrikel kiri mengalami hipertrofi. Serat-serat otot jantung menjadi regang dan panjang sehingga kebutuhan oksigen meningkat dan kontraktilitas serta volume sekuncup menurun. Akibatnya, ventrikel memompa darah lebih keras dengan meningkatkan tekanan darah (Corwin, 2000).



Gambar 1. Patogenesis hipertensi menurut Corwin yang telah dimodifikasi;  $BP$  (*Blood Pressure*) =  $HR$  (*Heart Rate*)  $\times$   $SV$  (*Stroke Volume*)  $\times$   $TPR$  (*Total Peripheral Resistance*).

Hasil kali curah jantung (*cardiac output, CO*) yang nilainya bergantung pada kecepatan denyut jantung (*Heart Rate, HR*, dalam denyut per menit) dan volume sekuncup (*stroke volume, SV*, dalam mililiter darah yang dipompa per denyutan) dan  $TPR$  (*Total Peripheral Resistance*) merupakan tekanan yang dibutuhkan untuk mengalirkan darah melalui sistem sirkulasi. Fungsi kerja masing-masing penentu tekanan darah ini dipengaruhi oleh interaksi dari

berbagai faktor yang kompleks. Hipertensi merupakan abnormalitas dari faktor-faktor tersebut yang ditandai dengan peningkatan curah jantung dan / atau resistensi perifer.

#### **2.1.4. Faktor resiko hipertensi**

Hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah abnormal. riwayat keluarga, obesitas sentral, dan merokok merupakan faktor risiko kejadian hipertensi (Ansar, 2019). Faktor yang berisiko terhadap kejadian hipertensi dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Karakteristik individu merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, penghasilan, riwayat keluarga, riwayat penyakit, dan tipe kepribadian. Sedangkan gaya hidup adalah faktor yang dapat dimodifikasi seperti pola makan, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, konsumsi lemak, stres serta kurangnya aktifitas olahraga (Hidayati, 2018).

##### **1. Umur**

Pertambahan umur dan hipertensi dikaitkan dengan penurunan elastisitas arteri sehingga jantung memompa lebih kuat dan meningkatkan tekanan darah (Chobanian et al, 2003).

##### **2. Jenis kelamin**

Pada umumnya, hipertensi lebih banyak diderita oleh kaum pria dengan rasio sekitar 2,29% untuk peningkatan tekanan darah

sistolik. Pria sering mengalami tanda-tanda hipertensi pada usia akhir tiga puluhan. Pria diduga memiliki gaya hidup yang cenderung dapat meningkatkan tekanan darah dibandingkan dengan perempuan. Akan tetapi pada masa menopause, prevalensi hipertensi pada perempuan dapat meningkat karena kurangnya hormon estrogen.

### 3. Keturunan (Genetik)

Sebagian besar kasus hipertensi esensial memiliki faktor keturunan. Faktor keturunan dengan pengaruh faktor lingkungan menjadikan seseorang rentan menderita hipertensi. Faktor genetik juga berkaitan dengan gen metabolisme pengaturan garam dan renin membran sel.

### 4. Obesitas

Penimbunan lemak berlebih di dalam jaringan menimbulkan obesitas. Jaringan lemak tidak aktif akan meningkatkan beban kerja jantung. Selain itu, penimbunan lemak juga dapat berkaitan dengan aterosklerosis yang dapat meningkatkan tekanan darah. Seseorang dengan obesitas memiliki risiko hipertensi 2-6 kali lebih tinggi dibandingkan berat badan normal.

### 5. Konsumsi garam

Garam seperti garam dapur ( $\text{NaCl}$ ), soda kue ( $\text{NaHCO}_3$ ), baking powder, natrium benzoat, dan vitsin mempengaruhi

patogenesis hipertensi dengan meningkatkan volume plasma. Garam bersifat mudah mengikat air (Almatsier S, 2010).

#### 6. Stress

Tuntutan emosi, fisik atau lingkungan yang melebihi kemampuan menimbulkan stres. Mekanisme stres menimbulkan hipertensi melalui pengaktifan saraf simpatis secara tidak menentu dan berlangsung lama (Sutanto, 2010).

#### 7. Merokok

Kandungan zat kimia berbahaya dalam rokok menyebabkan hipertensi melalui pengrusakan lapisan endotel pembuluh darah. Kerusakan lapisan endotel pembuluh darah memicu proses aterosklerosis. Aterosklerosis meningkatkan resistensi perifer dan meningkatkan tekanan darah. Selain itu, kerusakan lapisan endotel juga menurunkan sejumlah vasodilator. Setiap konsumsi dua batang rokok meningkatkan tekanan sistolik dan diastolik hingga 10mmHg dan menetap sampai 30 menit setelah perokok berhenti menghisap rokok. Sedangkan untuk perokok berat tekanan darah akan berada pada level tinggi sepanjang hari (Sheldon G, 2005).

### 2.1.5. Komplikasi hipertensi

Hipertensi yang tidak ditangani dengan baik menimbulkan penyakit lain, seperti penyakit jantung dan pembuluh darah, penyakit hipertensi serebrovaskular, hipertensi ensefalopati, dan hipertensi retinopati (Gumanti, 1999, Corwin, 2000).

a. Penyakit jantung dan pembuluh darah.

Hipertrofi ventrikel kiri yang terjadi pada hipertensi menimbulkan penyakit jantung baik penyakit jantung koroner maupun penyakit jantung hipertensi. Penyakit jantung koroner berupa infark miokardium yang terjadi karena kurangnya suplai oksigen ke miokardium akibat aterosklerotik pada arteri koroner atau pembentukan trombus pada pembuluh darah tersebut. Selain itu, pada hipertrofi ventrikel jumlah darah yang menuju jaringan tidak adekuat sehingga kebutuhan miokardium akan oksigen tidak terpenuhi dan dapat terjadi iskemia jantung dan infark, disritmia, hipoksia jantung, dan peningkatan resiko pembentukan bekuan.

b. Penyakit hipertensi serebrovaskular.

Hipertensi adalah faktor resiko paling penting untuk timbulnya stroke pendarahan atau ateroemboli. Pendarahan kecil atau penyumbatandari pembuluh-pembuluh kecil dapat menyebabkan infark pada daerah-daerah kecil. Stroke dapat terjadi pada hipertensi kronik apabila arteri-arteri yang

memperdarahi otak mengalami hipertrofi dan menebal, sehingga aliran darah ke daerah-daerah yang diperdarahnya berkurang.

c. Ensefalopati hipertensi

Ensefalopati hipertensi yaitu sindroma yang ditandai dengan perubahan-perubahan neurologis mendadak atau sub akut yang timbul akibat tekanan arteri yang meningkat, dan kembali normal apabila tekanan darah diturunkan. Sindroma ini dapat timbul pada setiap macam hipertensi, tapi jarang pada aldosteronisme primer dan koarktasio aorta. Ensefalopati hipertensi biasanya ditandai oleh sakitkepala hebat, bingung, sering muntah-muntah, mual dan gangguan penglihatan.

d. Gagal ginjal

Gagal ginjal terjadi karena kerusakan progresif akibat tekanan tinggi pada kapiler-kapiler ginjal, glomerulus. Dengan rusaknya glomerulus, darah akan mengalir ke unit-unit fungsional ginjal, nefron akan terganggu dan dapat berlanjut menjadi hipoksik dan kematian. Dengan rusaknya membran glomerulus, protein akan keluar melalui urin sehingga tekanan osmotik plasma berkurang dan menyebabkan edema.

e. Kelainan pada mata

Hipertensi juga memiliki komplikasi padamata yaitu:

1. Oklusi vena retina.

Penyumbatan suplai darah dalam vena keretina yang dapat terjadi karena pengerasan pembuluh darah dalam mata.

2. Oklusi arteri retina.

Penyumbatan suplai darah dalam arteri ke retina. Arteri retina dapat tersumbat oleh gumpalan darah atau zat-zat (seperti lemak) yang terjebak dalam arteri. Sumbatan ini dapat terjadi karena pengerasan pembuluh darah dimata.

3. Makroaneurisma arteri retina.

Makroaneurisma pada arteri retina yang merupakan gejala akibat tekanan daerah disekitarnya.

4. Iskemik neuropati optik anterior.

Defisiensi aliran darah pada bagian saraf optik anterior sehingga terjadi neuropati padasaraf tersebut.

5. Ocular motor nerve palsy.

Kelumpuhan nervus okulomotor yang mengakibatkan gerakan bola mata terganggu.

6. Retinopati hipertensi. (Kanski, 2003)

#### **2.1.6. Lama hipertensi**

Sebagian besar penderita hipertensi tidak menyadari menderita hipertensi ataupun mendapatkan pengobatan. Hipertensi memang disebut sebagai silent killer yaitu pembunuh diam-diam karena pada sebagian kasus tidak menunjukkan gejala apapun. Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita

hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun.

Tubuh melakukan adaptasi terhadap kenaikan tekanan darah untuk menormalkan kembali tekanan darah dalam waktu yang cepat. Pada hipertensi, tubuh beradaptasi dengan melakukan hipertrofi ventrikel kiri yaitu suatu keadaan yang menggambarkan penambahan atau penebalan massa pada ventrikel (bilik) kiri jantung. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan remodelling struktur jantung untuk menormalisasikan regangan dinding agar fungsi jantung tetap normal. Akan tetapi dengan penambahan beban yang berlangsung terus akan menjadi proses patologis. Hal ini terjadi bila telah dilampaui suatu masa kritis ventrikel kiri, sehingga menurunkan kemampuan jantung dan menurunkan cadangan pembuluh darah koroner.

Kombinasi faktor herediter dan faktor lingkungan menyebabkan perubahan homeostasis kardiovaskular (prehypertension). Meskipun belum cukup meningkatkan tekanan darah sampai tingkat abnormal, namun cukup untuk memulai kaskade yang beberapa tahun kemudian menyebabkan peningkatan tekanan darah sampai kerusakan organ. Sebagian orang dengan perubahan gaya (pola) hidup dapat menghentikan kaskade (proses) tersebut dan kembali ke normotensi. Sebagian lainnya akhirnya berubah menjadi hipertensi menetap. Semakin

tinggi tekanan darah dalam waktu lama maka semakin berat komplikasi yang dapat ditimbulkan (Tessy, 2009).

#### **2.1.7. Manifestasi klinis**

Menurut Corwin, sebagian besar manifestasi klinis timbul setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun, berupa:

- a. Nyeri kepala saat terjaga, kadang-kadang disertai mual dan muntah, akibat peningkatan tekanan darah intrakranial.
- b. Penglihatan kabur akibat kerusakan retina karena hipertensi.
- c. Ayunan langkah yang tidak mantap karena kerusakan susunan saraf pusat.
- d. Nokturia karena peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus.
- e. Edema dependen dan pembengkakan akibat peningkatan tekanan kapiler.

Anamnesis hipertensi meliputi tingkat hipertensi dan lama menderitanya, riwayat dan gejala-gejala penyakit yang berkaitan seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskuler dan lainnya. Apakah terdapat riwayat penyakit dalam keluarga, gejala yang berkaitan dengan penyakit hipertensi, perubahan aktifitas atau kebiasaan (seperti merokok, konsumsi makanan, riwayat dan faktor psikososial lingkungan keluarga, pekerjaan, dan lain-lain).

## 2.2. Tegangan Geser

*Wall shear stress (WSS)* adalah gaya biomekanik lateral yang ditentukan oleh aliran darah, geometri pembuluh, dan viskositas cairan ( ) dan berhubungan langsung dengan fungsi vaskular termasuk regulasi kaliber vaskular dan proliferasi inhibisi, trombosis, dan peradangan pada dinding pembuluh darah ( ). Dengan demikian, *WSS* bersifat ateroprotektif dan sangat penting dalam remodeling vaskular dan aterosklerosis. Rasio antara kecepatan maksimum di pusat arteri dan jari-jari pembuluh adalah perkiraan umum *WSS* ( ) Asakura et al, 1990; Busse et al, 1998; Hoeks et al, 1995 dalam Yang et al, 2014)

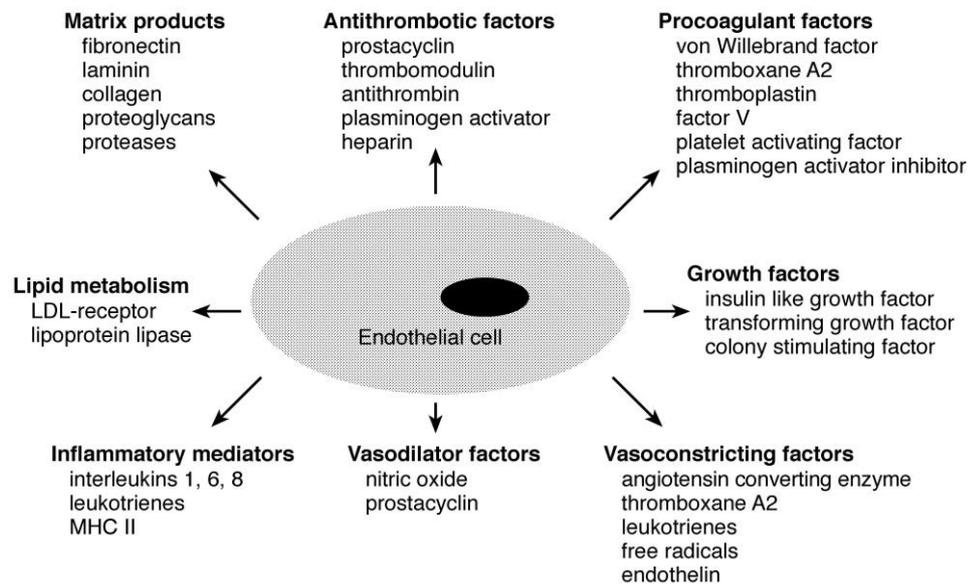
Stres geser merangsang sintesis PGD<sub>2</sub> (Prostaglandin D<sub>2</sub>) dengan ekspresi BTP dalam sel endotel vaskular sebagai respons terhadap aliran darah (Taba, et al. 2000).

*WSS* yang lebih rendah diketahui terkait dengan perkembangan plak aterosklerotik, seperti yang diamati pada arteri karotid pada subjek dengan faktor risiko aterosklerosis. Di antara pasien dengan aterosklerosis karotis unilateral, tegangan geser lebih rendah pada arteri karotis dengan plak daripada di arteri bebas plak kontralateral (Gnasso et al. 1997 dalam Yang et al, 2014).

## 2.3. Fisiologi Endotelium

Hipertensi dapat memiliki efek mekanis pada dinding arteri. Biasanya, endotelium terpapar dengan tegangan geser laminar, yang

penting untuk stimulasi sel endotel dan fungsi vaskular. Lapisan sel endotel membatasi permukaan dalam pembuluh. Sel-sel endotelial aktif dan reaktif berpartisipasi dalam hemostasis dan reaksi imun dan inflamasi, mengatur tonus pembuluh darah melalui produksi oksida nitrat, endotelin dan prostaglandin dan terlibat dalam manifestasi aterosclerosis, penyakit autoimun, dan proses infeksi. Sel-sel endotel memproduksi dan bereaksi terhadap berbagai sitokin dan molekul adhesi, melakukan respons anti-dan pro-inflamasi dan protektif tergantung pada kondisi lingkungan dan merupakan kunci sel-sel imunoreaktif. Disfungsi atau aktivasi endotel juga berkontribusi terhadap berbagai keadaan penyakit (Galley, et al. 2004).



Gambar 2. Sel endotel memiliki fungsi metabolik dan sintetik (Galey and Webster, 2004).

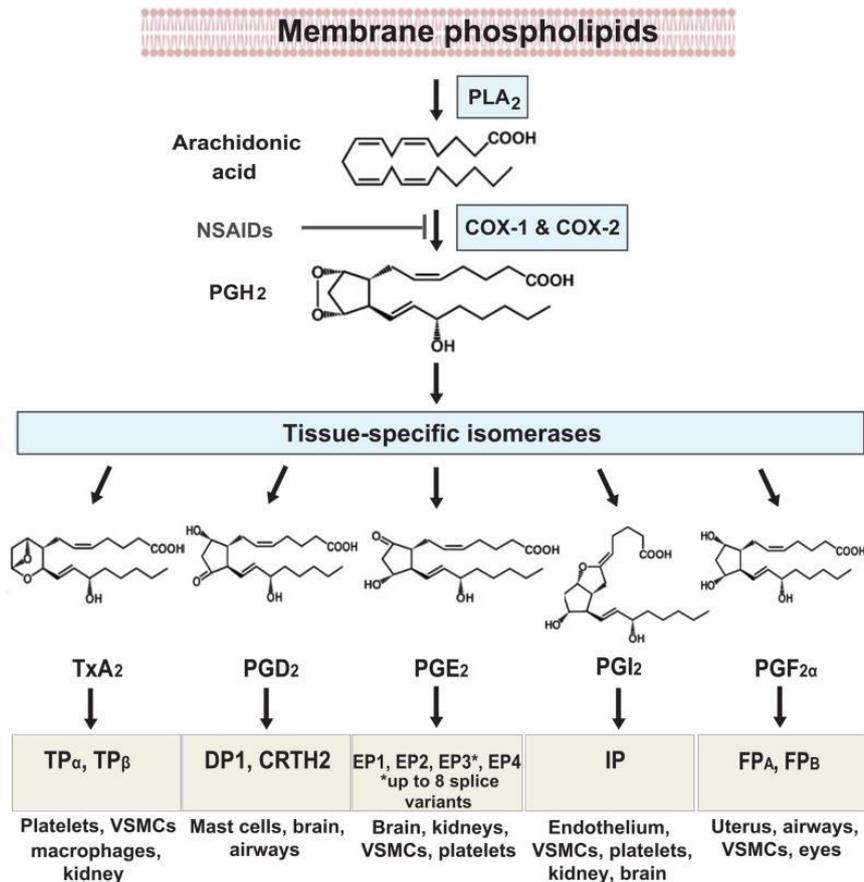
Endotelium menghasilkan sejumlah vasodilator dan zat vasokonstriktor yang mengatur tonus vasomotor, aktivitas sel-sel inflamasi, dan mengatur trombosis. Sel endotel memiliki peran utama dalam regulasi tonus pembuluh darah, melalui produksi beberapa vasoaktif mediator seperti: *Nitric oxide*, *prostacyclin*, *endothelin (ET)* dan *endothelial-derived hyperpolarizing factor*. *Nitric oxide* mempertahankan pembuluh darah dalam keadaan vasodilatasi. *Prostacyclin* juga disintesis dari asam arakidonat oleh sel-sel endotel. *Prostacyclin* adalah vasodilator yang kuat, dan menghambat agregasi platelet dan trombosis serta dapat bersinergi dengan *nitric oxide* dalam hal ini.

#### **2.4. Prostaglandin D2**

Prostaglandin disebut prostanoid, terbentuk ketika asam arakidonat (AA), asam lemak tak jenuh 20-karbon, dimetabolisme oleh aksi sekuensial prostaglandin G / H sintase, atau *siklooksigenase (COX)*. Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) merupakan prekursor Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) yang berasal dari asam arakidonat. Setelah PGH<sub>2</sub> terbentuk, PGH<sub>2</sub> ini akan diproses menjadi prostanoid aktif yang akan bekerja di jaringan. Ada empat prostaglandin bioaktif utama yang dihasilkan secara *in vivo*: prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) dan prostaglandin F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α). Mereka diproduksi di mana-mana, biasanya setiap jenis sel

menghasilkan satu atau dua dominan produk dan bertindak sebagai mediator lipid *autocrine* dan *paracrine* untuk mempertahankan homeostasis lokal dalam tubuh. PGD2 selanjutnya dapat dimetabolisme menjadi PGF2 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF2 (stereoisomer PGF2 $\alpha$ ) dan seri J dari PG siklopentanon, termasuk PGJ2,  $\Delta$ 12-PGJ2, dan 15d-PGJ2 (Ricciotti dan FitzGerald, 2011).

Prostaglandin (PG) D2 disintesis di pusat sistem saraf dan jaringan perifer. Di otak, PGD2 terlibat dalam regulasi tidur dan aktivitas neurologis lainnya, termasuk nyeri persepsi. Di perifer jaringan, PGD2 diproduksi terutama oleh sel mast dan sel lainnya, termasuk trombosit, makrofag, dan limfosit, dan di sana memainkan peran dalam penyakit radang dan atopik, meskipun itu mungkin juga mengerahkan serangkaian fungsi antiinflamasi yang dimediasi secara imunologis (Ricciotti dan FitzGerald, 2011). PGD2 memainkan peran penting dalam pemeliharaan pembuluh darah fungsi (Song, et al. 2018). Dua enzim yang mensintesis PGD2 yang berbeda secara genetik telah diidentifikasi, yaitu PGD sintase tipe hematopoietik dan lipokalin (masing-masing H-PGDS dan L-PGDS) (Ricciotti dan FitzGerald, 2011).



Gambar 3. *Biosynthetic pathway of prostanoids* (Ricciotti dan FitzGerald, 2011).

### 2.5. B-Trace Protein

*B-trace protein* juga dikenal sebagai *prostaglandin D synthase* tipe Lipocalin adalah glikoprotein massa molekul rendah (antara 23.000 dan 29.000 Da tergantung pada tingkat glikosilasi) yang mengubah prostaglandin H<sub>2</sub> menjadi prostaglandin D<sub>2</sub>. B-trace protein pada awalnya diisolasi dari cairan serebrospinal dan berfungsi sebagai penanda kebocoran cairan ce-rebrospinal; Namun, cDNA dan gennya telah diisolasi di banyak jaringan tubuh manusia, termasuk

sistem saraf pusat, retina, melanosit, jantung, dan organ genital pria (Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013). BTP dapat dianggap sebagai protein fungsi ganda. BTP bertindak sebagai enzim penghasil PGD<sub>2</sub> di dalam sel dan berfungsi sebagai protein pengikat ligan lipofilik setelah sekresi (Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013).

BTP berperan dalam menghambat agregasi trombosit dan induksi vasodilatasi dan bronkokonstriksi, dan bertindak sebagai alergi dan inflamasi mediator (Matsuoka et al, 2000 dalam Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013). Selain itu, BTP berikatan dengan afinitas tinggi terhadap berbagai senyawa lipofilik, seperti asam retinoid, bilirubin, biliverdin, hormon tiroid, sisi ganglio, dan amiloid-b peptida (Beuckmann et al, 1999 dalam Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013 ), bertindak sebagai pengangkut ekstra seluler dari senyawa ini dan melayani sebagai pendamping amiloid-b endogen untuk mencegah deposisi amiloid in vivo.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Song et al, 2018 menunjukkan bahwa Penghapusan L-Pgds, tetapi bukan H-Pgds, meningkatkan BP dan mempercepat respons oklusif trombogenik terhadap cedera fotokimia pada arteri karotis. Sedangkan dampak fungsional dari Penghapusan *L-PGDS (Lipocalin type Prostaglandin D Synthase)* pada homeostasis vaskular dapat terjadi akibat suatu efek autokrin dari PGD<sub>2</sub> *dependent-L-PGDS* pada

pembuluh darah dan / atau fungsi *L-PGDS* sebagai protein pembawa lipofilik.

*L-PGDS* diekspresikan terutama di sistem saraf pusat, retina, organ genital pria dan wanita, jantung, dan pembuluh darah, sedangkan *H-PGDS* umumnya terlokalisasi pada sitosol sel imun dan inflamasi ((Sawyer et al., 2002; Hirai et al., 2003 dalam Song et al, 2018).

*β-Trace Protein* telah dikaitkan dengan homeostasis tekanan darah yaitu kadar *β-Trace Protein* serum dan urin jauh lebih tinggi pada pasien dengan hipertensi dibandingkan pada subjek normotensi (Hirawa et al., 2002). Ekspresi *L-PGDS* diinduksi oleh tegangan geser laminar melalui aktivator protein 1 dalam sel endotel vaskular (Taba et al., 2000; Miyagi et al., 2005). Tegangan geser meningkatkan produksi PGD (2) dengan menstimulasi ekspresi *β-Trace Protein* (Taba et, al 2000). Waktu paruh *β-Trace Protein* adalah sekitar 1,2 jam dan disaring secara bebas melalui membran dasar glomerulus dengan minimal eliminasi non-ginjal.

*β-Trace Protein* telah muncul sebagai penanda endogen GFR novel yang menjanjikan, biomarker disfungsi ginjal yang lebih sensitif daripada kreatinin serum (Po"ge U, et al. 2005). Di luar perannya untuk memperkirakan fungsi ginjal, *β-Trace Protein* juga muncul sebagai biomarker baru dalam risiko kardiovaskular. Ini telah dikaitkan dengan beberapa gangguan kardiovaskular, memainkan peran

potensial untuk stratifikasi prognostik pada pasien dengan gagal jantung dekomposisi akut dan sindrom koroner akut dan sedang diadvokasi sebagai penanda baru untuk prediksi risiko kardiovaskular (Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013).

### **2.5.1. Penelitian $\beta$ -Trace Protein**

Hasil penelitian  *$\beta$ -Trace Protein* yaitu:

1. biomarker serum dari cedera ginjal.

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa  *$\beta$ -Trace Protein* adalah penanda yang lebih cocok untuk deteksi dini gangguan ginjal. BTP dapat berfungsi sebagai penanda endogen alternatif untuk GFR, dan telah terbukti menjadi penanda yang lebih sensitif untuk gangguan ginjal daripada konsentrasi serum kreatinin, terutama karena BTP dapat mendeteksi penurunan ringan pada fungsi ginjal. Akurasi dan sensitivitas yang lebih baik ini mendorong munculnya BTP sebagai pembuat novel dan menjanjikan untuk fungsi ginjal (Donadio et al, 2016). Beberapa keuntungan telah dilaporkan tentang  *$\beta$ -Trace Protein* dibandingkan dengan Cys C. Tidak seperti Cys C, fungsi tiroid belum dilaporkan mempengaruhi konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* (Chen, et al. 2011). Keuntungan lain yang mungkin dari  *$\beta$ -Trace Protein* ditemukan pada pasien transplantasi ginjal, di mana pengawasan GFR diperlukan untuk mengidentifikasi fungsi cangkang yang memburuk (Po"ge U, et al. 2008). Pasien-pasien

ini biasanya menggunakan kortikosteroid. Konsentrasi  $\beta$ -Trace Protein tidak dipengaruhi oleh kortikosteroid.

Tabel 5. Perbandingan kreatinin, cystatin c, dan  $\beta$ -Trace Protein

	<i>Creatinine</i>	<i>Cystatine C</i>	<i>b-Trace Protein</i>
<i>Weight</i>	<i>113 Da</i>	<i>13,000 Da</i>	<i>23,000–29,000 Da depending on the degree of glycosylation</i>
<i>Structure</i>	<i>Amino acid derivative</i>	<i>Nonglycosylated basic protein</i>	<i>Glycosylated protein</i>
<i>Synthesis</i>	<i>Muscle mass, age, sex, diet, and pathologic factors can affect the circulating concentration of creatinine; lower in the elderly, women, and white people</i>	<i>Constant by all nucleated cells</i>	<i>Cerebrospinal fluid, brain, retina, melanocytes, heart, endothelial cells, and male genital organs; it is secreted into various body fluids, such as cerebrospinal fluid, plasma, seminal plasma, and urine</i>
<i>Precense in</i>	<i>Increases at</i>	<i>Increases at</i>	<i>Increases at</i>

<i>the serum</i>	<i>reduced GFR</i>	<i>reduced GFR</i>	<i>reduced GFR</i>
<i>Accuracy</i>	<i>Serum creatinine is increased only after a 50% reduction in GFR</i>	<i>Very accurate</i>	<i>Very accurate</i>
<i>Assay method</i>	<i>Colorimetric and enzymatic assays</i>	<i>Immunonephelometric assay</i>	<i>Immunonephelometric assay</i>
<i>Assay precision</i>	<i>Very good except in the presence of mild renal impairment</i>	<i>Precise throughout the range</i>	<i>Precise throughout the range</i>
<i>Advantages</i>	<i>Inexpensive and well characterized</i>	<i>More precise and accurate than Creatinine</i>	<i>More precise and accurate than creatinine</i>
<i>Limitations</i>	<i>Not only filtered at the glomerulus, but it is also excreted in the tubules; low precision at low renal impairment</i>	<i>Affected by C-reactive protein levels and thyroid function, not precise in the third trimester of pregnancy, and higher levels in tumor progression and metastasis;</i>	<i>Higher levels in meningiomas and hemangiopericytomas</i>

Sumber: (Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013)

2.  *$\beta$ -Trace Protein* sebagai Biomarker Urin dari Disfungsi Ginjal

Hasil penelitian menunjukkan bahwa  *$\beta$ -Trace Protein* urin dapat mendeteksi cedera ginjal lebih dini daripada albuminuria karena massa molekulnya lebih rendah, sifat anioniknya, laju produksi konstan, dan kestabilannya (Uehara, et al. 2009 dalam Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013). Selain itu telah diamati pula bahwa ekskresi  *$\beta$ -Trace Protein* urin pada diabetes awal berkorelasi baik dengan perubahan integritas glomerulus berikutnya (Ogawa, et al. 2006 dalam Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013).

3.  *$\beta$ -Trace Protein* dan biologi Penyakit Kardiovaskular

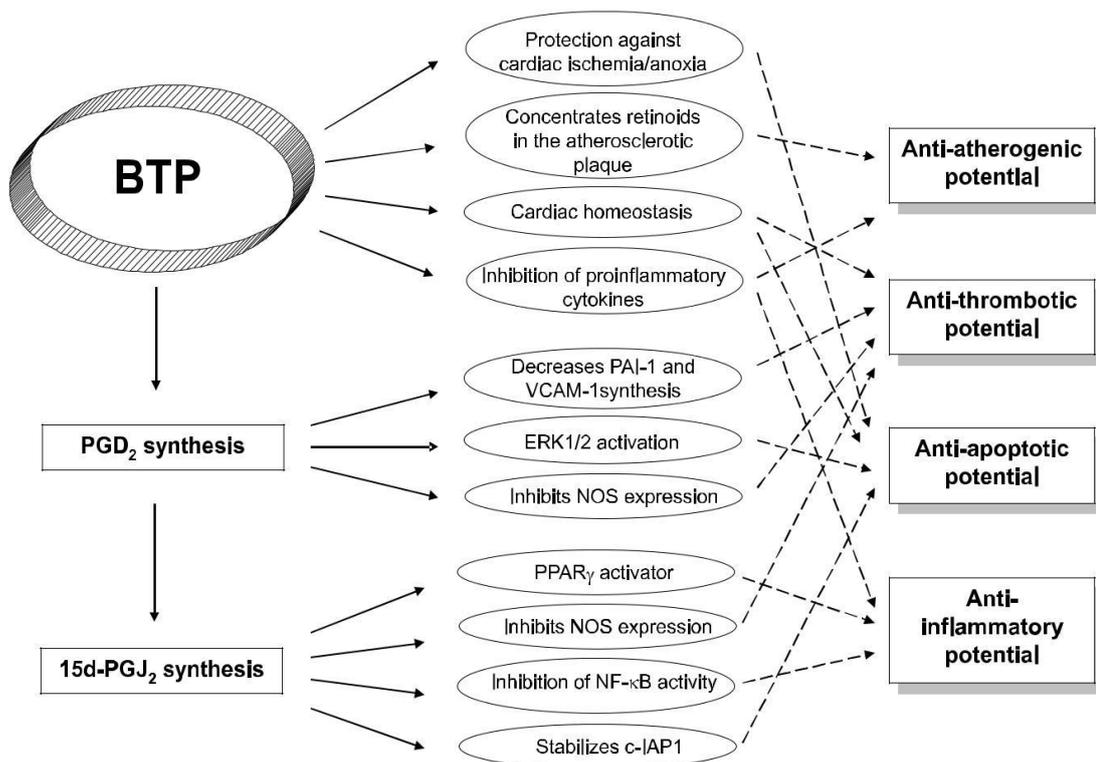
BTP dan metabolitnya (PGD2 dan 15d-PGJ2) telah diidentifikasi sebagai penanda baru dalam pengembangan dan pro-depresi beberapa gangguan kardiovaskular, karena kadar plasma mereka ditemukan meningkat pada pasien dengan aterosklerosis, angina pectoris, HF, dan ACS antara lain. Selain itu, mereka telah terbukti mengatur beberapa fungsi biologis penting melalui efek anti-inflamasi, antiapoptotik, antitrombotik, dan anti-aterogenik, mempromosikan peran perlindungan kardiovaskular. Penelitian selanjutnya diperlukan untuk menjelaskan peran klinis potensial untuk BTP (Donadio et al, 2016). Secara biologis,  *$\beta$ -Trace Protein* jelas memiliki peran dalam sistem kardiovaskular. Pada jantung,  *$\beta$ -Trace Protein* terlokalisasi dalam sel miokardial, sel endokardium atrium dan

ventrikel, baik arteri koroner, sel otot polos, dan plak aterosklerotik. Oleh karena itu, tidak mengherankan bahwa tingkat  *$\beta$ -Trace Protein* meningkat dalam sirkulasi pasien dengan penyakit jantung koroner yang parah, (Orenes-Pinero dan Januzzi, 2013 ).

4. Peran  *$\beta$ -Trace Protein* pada jantung dalam kondisi hipoksia dan iskemia

Hipertensi paru yang disebabkan oleh hipoksemia kronis akhirnya dapat menyebabkan gagal jantung karena tekanan berlebih pada ventrikel kanan. Dalam model tikus hipoksemia kronis, ekspresi mRNA BTP dan tingkat protein di jantung berkorelasi dengan kondisi hipoksia, dan nilai BTP cenderung meningkat di bawah hipoksia, mencapai tingkat tertinggi setelah 14 hari, dibandingkan pada tikus kontrol disimpan di bawah normoxia (Han, et al. 2009). Overekspresi  *$\beta$ -Trace Protein* merangsang sintesis PGD<sub>2</sub>, sehingga mengurangi cedera reperfusi iskemia miokard pada jantung per-fusi yang terisolasi. Selain itu, ketika penghapusan genetik  *$\beta$ -Trace Protein* atau knockdown  *$\beta$ -Trace Protein* dilakukan, efek kardioprotektif yang diberikan oleh glukokortikoid ke perfusi jantung yang terisolasi terhapus dibandingkan dengan tikus tipe liar. Selain itu, ditunjukkan bahwa glukokortikoid, seperti deksametason, mengurangi ukuran infark dengan cara yang tergantung pada

*β-Trace Protein* setelah cedera iskemia-reperfusi in vivo (Tokudome, et al 2009).



Gambar 4. Efek *β-Trace Protein* dan metabolitnya dalam proses kardiovaskular (Orenes-Pinero, 2013)

##### 5. Peran *β-Trace Protein* dalam stabilisasi plak aterosklerotik

Penelitian menunjukkan bahwa, di dinding pembuluh darah, defisiensi *β-Trace Protein* memfasilitasi aterogenesis yang disebabkan oleh kurangnya efek anti-inflamasi. Hal itu bisa menjadi biomarker novel yang potensial dari proses dan evolusi aterosklerotik. Pada studi multisenter dari 1013 pasien,

ditunjukkan bahwa kadar  *$\beta$ -Trace Protein* serum meningkat pada pasien dengan penyakit arteri koroner yang stabil dan bahwa tingkat tersebut meningkat sehubungan dengan jumlah pembuluh darah yang terkena. Analisis regresi sederhana dan berganda menunjukkan bahwa tingkat  *$\beta$ -Trace Protein* dapat memprediksi keparahan lesi dan tingkat plak untuk seluruh sistem arteri koroner (Inoue, et al. 2008). Konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* dalam plak aterosklerotik dapat dihubungkan dengan plak yang lebih difus, tidak stabil, dan aktif; pengamatan ini meningkatkan kemungkinan stabilisasi farmakologis dari plak aterosklerotik menggunakan modulator selektif sintesis  *$\beta$ -Trace Protein*.  *$\beta$ -Trace Protein* juga dapat berperan dalam cedera endotel, langkah penting dalam genesis plak. Stres geser cairan laminar menghambat apoptosis sel endotel, dan kurangnya tekanan geser memicu apoptosis. Telah dipastikan bahwa tegangan geser laminar yang stabil merangsang sel endotel untuk mengekspresikan  *$\beta$ -Trace Protein*, sehingga merangsang produksi PGD<sub>2</sub> dan 15d-PGJ<sub>2</sub>, dan menghambat apoptosis sel endotel melalui peningkatan ekspresi inhibitor seluler protein apo-ptosis 1 (Taba, et al. 2000).

#### 6. Peran *$\beta$ -Trace Protein* pada hipertensi

Hipertensi dengan juri ginjal dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* lebih lanjut dalam serum dan urin.

Juga telah diamati bahwa peningkatan BTP serum dikaitkan dengan ekskresi  *$\beta$ -Trace Protein* urin, dan konsisten dengan perannya sebagai penanda fungsi ginjal yang sensitif,  *$\beta$ -Trace Protein* urin mendahului peningkatan dalam ekskresi albumin urin. Peningkatan ini mungkin mencerminkan cedera pada tubulus ginjal dan arteriol yang disebabkan oleh hipertensi (Hirawa, et al. 2002).

#### 7. Peran *$\beta$ -Trace Protein* dalam Penyakit Aterosklerotik Stabil dan Penyakit Vaskular.

Pada pasien dengan angina stabil, kadar  *$\beta$ -Trace Protein* plasma secara signifikan lebih tinggi di vena jantung daripada arteri koroner, menunjukkan produksi melalui struktur jantung. Konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein* dalam vena jantung menurun setelah intervensi koroner perkutan setelahnya dan baik penurunan pelepasan koroner atau peningkatan iskemia di-myocar memicu sekresi  *$\beta$ -Trace Protein*. Demikian pula, telah diamati bahwa peningkatan kadar  *$\beta$ -Trace Protein* serum 48 jam setelah intervensi koroner perkutan berkorelasi dengan tingkat restenosis.

#### **2.5.2. Pengukuran *$\beta$ -Trace Protein***

Pada tahun 2013, tes untuk  *$\beta$ -Trace Protein* dalam cairan biologis tersedia secara komersial dari Cayman Chemicals (ELISA imunometrik menggunakan antibodi monoclonal murine<sup>4</sup>) dan

Siemens (partikel- meningkatkan immunoassay nefelometrik menggunakan antibodi kelinci poliklonal terhadap BTP5 urin manusia). Tes menggunakan teknik analitik yang berbeda dan antibodi yang berbeda.

a. Metode imun nefelometrik

Teknik nefelometri mengukur cahaya yang dipencarkan (*scattered*) oleh partikel-partikel kompleks antigen-antibodi yang ada dalam larutan. Makin banyak partikel yang ada dalam larutan, makin banyak pula cahaya yang dipencarkan sehingga intensitas cahaya yang dipencarkan (*light scattering intensity*) ini secara tidak langsung merupakan ukuran untuk kadar  $\beta$ -Trace Protein. Teknik ini lebih sensitif karena kompleks antigen-antibodi yang haluspun telah dapat memencarkan cahaya sedangkan absorpsi cahaya oleh partikel halus kurang nyata. Telah diproduksi alat yang menggunakan sinar laser sebagai sumber cahaya yang mempunyai energi lebih kuat dibandingkan lampu halogen biasa, sehingga intensitas pencaran cahaya pun lebih tinggi dan dengan sendirinya sensitifitas juga meningkat. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam metode ini adalah:

1. Untuk memperoleh hasil yang tepat, maka baik antigen maupun antiserum tidak boleh menunjukkan intensitas pencaran cahaya yang tinggi

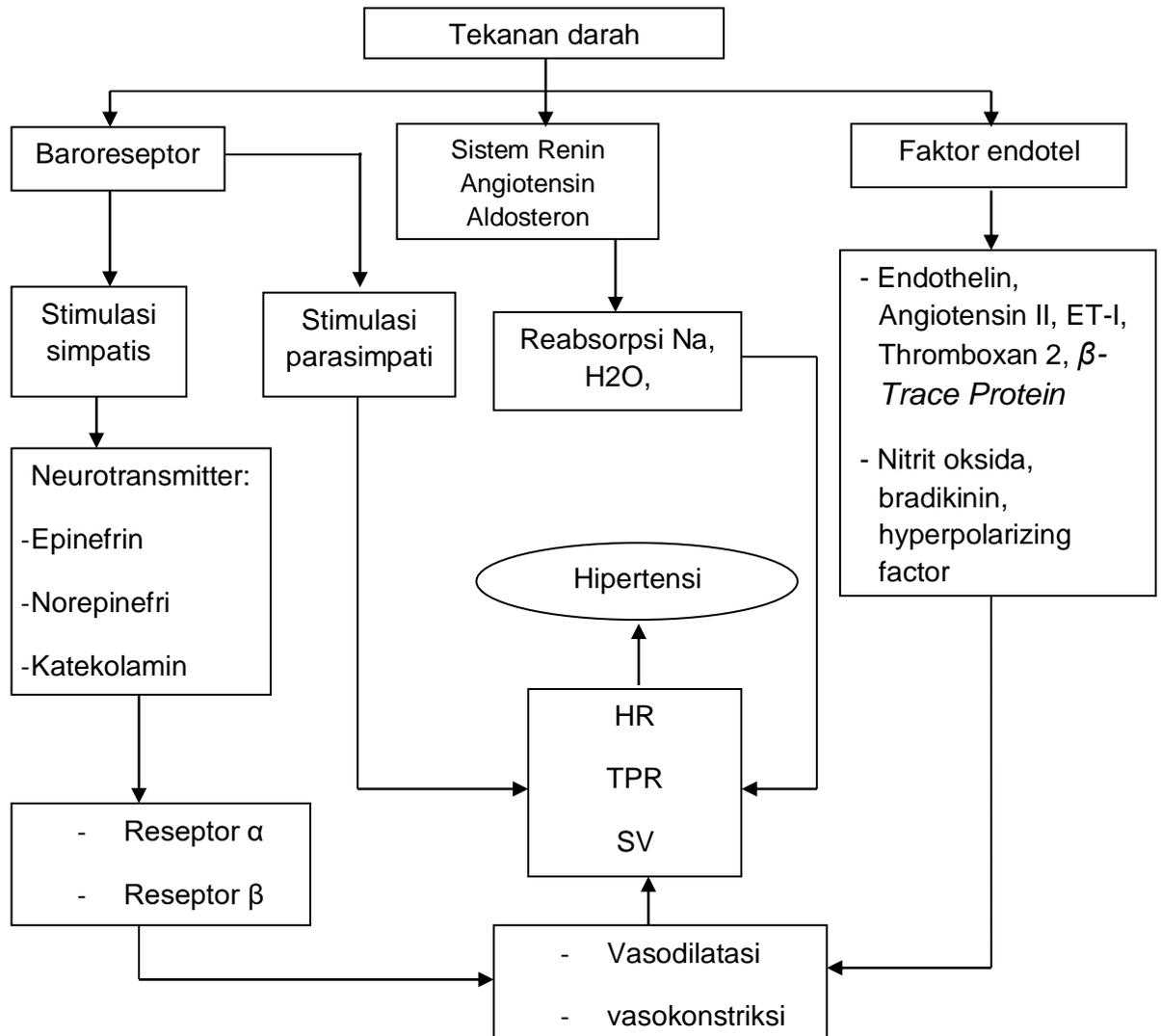
2. Antiserum harus monospesifik dengan titer tinggi dan mempunyai aviditas yang tinggi terhadap antigen.
3. Perbandingan antigen-antibodi harus sedemikian rupa sehingga terdapat antinodi berlebihan, supaya kompleks antigen-antibodi tetap berada dalam larutan dan tidak terbentuk presipitasi terlalu cepat dan terlalu besar yang dapat mengganggu pencaran cahaya.
4. Larutan pengencer yang dipakai harus bebas partikel (*particle free* atau *dust free*).
5. Untuk menghindarkan kekeruhan, serum yang diperiksa sebaiknya sampel puasa. Serum yang keruh harus dijernihkan terlebih dahulu dengan menggunakan larutan penjernih (*clearing agent*) atau disaring dengan *filter millipore*.
6. Sebaiknya semua kuvet ditentukan dulu indeks pencaran cahayanya sebelum dipakai. Hasil pembacaan sampel dikurangi nilai yang diperoleh dari pembacaan kuvet merupakan indeks pencaran cahaya sampel yang sebenarnya.
7. Kadang-kadang serum yang mengandung protein-M menunjukkan kadar immunoglobulin yang lebih rendah dari seharusnya, karenanya ada antigen berlebihan. Apalagi dicurigai adanya para-proteinemia, sebaiknya dilakukan

elektroforesis protein untuk konfirmasi, kemudian pengukuran kadar immunoglobulin diulang dengan pengenceran yang sesuai (lebih tinggi) (Boedina Kresno, 2013).

b. Metode *ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)*

Pada ELISA, Human BTP, standar, kontrol dan sampel diinkubasi dalam sumur mikrotiter yang telah dilapisi sebelumnya dengan anti antibodi human BTP poliklonal. Setelah 60 menit inkubasi dan pencucian, anti antibodi human BTP poliklonal terkonjugasi dengan *Horse Radish Peroxidase (HRP)* yang ditambahkan ke sumur mikotiter. Selanjutnya, konjugat HRP yang tersisa dibiarkan bereaksi dengan larutan substrat (TMB). Reaksi dihentikan dengan penambahan larutan asam dan absorbansi produk kuning yang dihasilkan diukur. Absorbansi sebanding dengan konsentrasi  *$\beta$ -Trace Protein*. Kurva standar dibuat dengan memplot nilai absorbansi terhadap konsentrasi standar  *$\beta$ -Trace Protein*, dan konsentrasi sampel yang tidak diketahui ditentukan menggunakan kurva standar ini ((Boedina Kresno, 2013).

## 2.6. Kerangka Teori



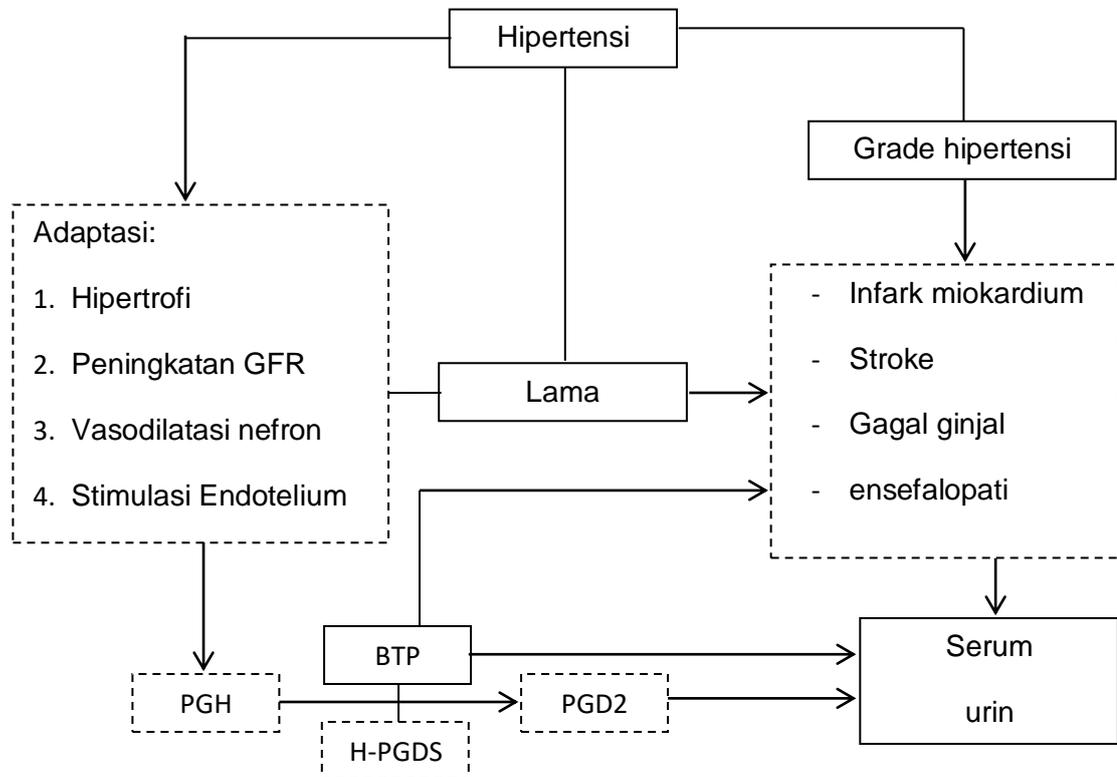
Keterangan:

HR (*Heart Rate*)

SV (*Stroke Volume*)

TPR (*Total Peripheral Resistance*).

## 2.7. Kerangka Konsep



Keterangan:



= variabel yang diteliti



= variabel yang tidak diteliti

GFR: *Glomerular Filtration Rate*, PGH: *Prostaglandin H*, BTP:  $\beta$  *Trace*

*Protein*, PGD2: *Prostaglandin D2*