

LAPORAN
PENELITIAN UNGGULAN FAKULTAS (PUF)

Perbandingan ekspresi relative gen Sirtuin 1 pada hipertensi dan normotensi usia lebih dari 50 tahun.

TIM PENELITIAN

dr. Yohana, M.Biomed.	(0330108402)	Ketua
dr. Meutia Atika Faradila, M.Biomed.	(0314108607)	Anggota
dr. Endrico Xavierees, M.Biomed	(0303058803)	Anggota
dr. Kurniasari, M.Biomed.	(0319038308)	Anggota
Audy Fathia Khairunnisa	030002100028	Anggota
Nabilla Egeustine Nurfadhi	030002100123	Anggota
Afifah Aulia Shabrina	030002100005	Anggota



KEDOKTERAN
Fakultas Kedokteran
UNIVERSITAS TRISAKTI
2024/2025



UNIVERSITAS TRISAKTI

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

Jl. Kyai Tapa No. 1 Grogol, Jakarta Barat 11440, Indonesia

Telp. 021-5663232 (hunting), ext. 8141, 8161, Fax. 021-5684021

<http://lppm.trisakti.ac.id/>

lppm@trisakti.ac.id

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN TAHUN AKADEMIK 2024/2025 0931/PUF/FK/2024-2025

1. **Judul Penelitian** : Perbandingan ekspresi relative gen Sirtuin 1 pada hipertensi dan normotensi usia lebih dari 50 tahun.
2. **Skema Penelitian** : Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
3. **Ketua Tim Pengusul**
 - a. Nama : dr. Yohana, M.Biomed.
 - b. NIDN : 0330108402
 - c. Jabatan/Golongan : Asisten Ahli/III-B
 - d. Program Studi : KEDOKTERAN
 - e. Perguruan Tinggi : Universitas Trisakti
 - f. Bidang Keahlian : Biokimia
Kondominium taman anggrek tower 7 unit 18H, kel: tanjung duren selatan, kec: grogol petamburan, jakarta barat, dki jakarta
 - g. Alamat Kantor/Telp/Fak/surel : 0215873357
dryohana@trisakti.ac.id
4. **Anggota Tim Pengusul**
 - a. Jumlah anggota : Dosen 3 orang
 - b. Nama Anggota 1/bidang keahlian : dr. Meutia Atika Faradila, M.Biomed./biokimia
 - c. Nama Anggota 2/bidang keahlian : dr. Endrico Xavieeres, M.Biomed/Biokimia
 - d. Nama Anggota 3/bidang keahlian : dr. Kurniasari, M.Biomed./Farmakologi
 - e. Jumlah mahasiswa yang terlibat : 3 orang
 - f. Jumlah alumni yang terlibat : 0 orang
 - g. Jumlah laboran/admin : 0 orang
5. **Waktu Penelitian**
 - Bulan/Tahun Mulai : Juli 2024
 - Bulan/Tahun Selesai : Maret 2025
6. **Luaran yang dihasilkan**
 - Artikel Ilmiah
 - Hak Kekayaan Intelektual
 - Bahan Ajar
7. **Biaya Total** : Rp49.604.600,-
(Empat Puluh Sembilan Juta Enam Ratus Empat Ribu Enam Ratus)

Dekan



Dr. dr. Yenny, Sp.F.K.

NIDN: 0317127401

Jakarta, 19 Juli 2025

Ketua Tim Pengusul



dr. Yohana, M.Biomed.

NIDN: 0330108402

Direktur



Prof. Dr. Ir. Astri Rinanti, M.T., IPM., ASEAN Eng.

NIDN: 0308097001

IDENTITAS PENELITIAN

Skema Penelitian	: Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
Judul Penelitian	: Perbandingan ekspresi relative gen Sirtuin 1 pada hipertensi dan normotensi usia lebih dari 50 tahun.
Fokus Penelitian	: Green Healthy Life
Rumpun Penelitian	: Precision Medicine
Mata Kuliah yang terkait	: BS1
Topik Pengabdian kepada Masyarakat yang terkait	: Edukasi dan pengukuran tekanan darah pada warga usia 5 tahun ke atas

Tim Peneliti

Peneliti	NIK/ NIM	Posisi	Status	Program Studi	Fakultas
dr. Yohana, M.Biomed.	3608	Ketua	Dosen Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Meutia Atika Faradila, M.Biomed.	3843	Anggota	Dosen Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Endrico Xavierees, M.Biomed	31730703 05880003	Anggota	Dosen Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Kurniasari, M.Biomed.	3376	Anggota	Dosen Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
Audy Fathia Khairunnisa	03000210 0028	Anggota	Mahasiswa Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
Nabilla Egeustine Nurfadhi	03000210 0123	Anggota	Mahasiswa Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
Afifah Aulia Shabrina	03000210 0005	Anggota	Mahasiswa Universitas Trisakti	KEDOKT ERAN	FK

Lokasi dan atau Tempat Penelitian	:
Masa Penelitian	
Mulai	: Juli 2024
Berakhir	: Maret 2025
Dana diusulkan	: Rp49.604.600,-
Sumber Pendanaan	: 5.2.03.08.01
Target Kesiapterapan Teknologi	: TKT 3
Produk Inovasi	:
Luaran	: Artikel Ilmiah Hak Kekayaan Intelektual Bahan Ajar

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Identitas Penelitian	iii
DAFTAR ISI	1
DAFTAR TABEL	2
DAFTAR GAMBAR.....	3
RINGKASAN PENELITIAN	4
BAB 1. PENDAHULUAN.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	2
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	3
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	4
DAFTAR PUSTAKA.....	5
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN	6
LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN	7

DAFTAR TABEL

Mulai isi daftar tabel di sini ...

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ekspresi relative Sirtuin-1

RINGKASAN PENELITIAN

Hipertensi merupakan penyakit silent killer karena tanda dan gejalanya dapat tidak dirasakan. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan keadaan inflamasi sistemik yang kronis pada tubuh. Pertambahan usia turut menyebabkan kekakuan pembuluh darah. Pembuluh darah yang kaku disebabkan oleh karena penurunan produksi elastin dan kolagen pada tunika media arteri. Sirtuin (Sirt-1) adalah enzim *nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dependent deacetylating* yang memiliki peran terhadap adaptasi kebutuhan energi, homeostasis pembuluh darah, pensinyalan seluler, sistem imun, inflamasi dan proteksi terhadap oksidatif stress. SIRT1 memiliki peranan proteksi kardiovaskuler dan pembuluh darah melalui reaksi deacetylase dan hal tersebut menekan laju ROS. Studi terbaru menunjukkan produksi ROS dan proses inflamasi memberikan kontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Sirt1 terbukti menghambat ekspresi gen proinflamasi dengan menghambat respons inflamasi. Hal ini ditunjukkan melalui penelitian tikus yang dengan capsaicin dapat menurunkan tekanan darah dan hipertrofi jantung melalui pensinyalan Sirt1/NF- κ B/MAPK di *paraventricular nucleus* hipotalamus. Belum diketahuinya level ekspresi Sirt-1 pada penderita hipertensi, oleh karena itu tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan ekspresi Sirt-1 pada penderita hipertensi dan normotensi. Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan peneliti dan masyarakat serta pencegahan penyakit hipertensi akibat stress oksidatif. Penelitian ini berkaitan dengan road map penelitian Fakultas green healthy life dan road map penelitian pribadi, karena penelitian ini mempunyai tujuan umum dan khusus dengan hasil akhir adalah dapat dilakukan upaya pencegahan terhadap penyakit hipertensi. Metode yang digunakan adalah case control dengan observasi analitik dengan jumlah sampel sebanyak 60. Hasilnya penelitian adalah didapatkan ekspresi relative Sirt-1 lebih rendah 0,5 kali pada hipertensi dibanding dengan normal. Perlunya dilakukan penelitian lanjutan untuk menilai kadar protein Sirt-1 dengan asupan diet Sirtuin.

Kata Kunci :

Hipertensi, Sirtuin, ekspresi relative, mRNA

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi adalah kondisi patologis yang ditandai dengan tekanan darah yang meningkat melebihi 120/80 mmHg. Hipertensi merupakan penyakit silent killer karena tanda dan gejalanya dapat tidak dirasakan. Diprediksi prevalensi hipertensi di dunia pada akhir 2025 sebesar 60% penduduk dewasa. Di Indonesia berdasarkan Riskesdas 2018 angka kejadian hipertensi pada usia rentang 54-65 tahun sebesar 55,28%. Tanda dan gejalanya bersifat asimtomatik maka komplikasi kematian dini dan kecatatan tidak terhindarkan. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan keadaan inflamasi sistemik yang kronis. Selain itu pertambahan usia menyebabkan kekakuan pembuluh darah. Pembuluh darah yang kaku disebabkan menurunnya produksi elastin dan kolagen pada tunika media arteri. Selain itu endotel pembuluh darah mengalami penurunan produksi nitrit oxide (NO) sehingga pembuluh darah mengalami vasokonstriksi. (Manolis et al., 2020)

Sirtuin adalah enzim *nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dependent deacetylating* yang memiliki peran terhadap adaptasi kebutuhan energi, homeostasis pembuluh darah, pensinyalan seluler, sistem imun, inflamasi dan proteksi terhadap oksidatif stress. (Teixeira et al., 2020) SIRT1 memiliki peranan proteksi kardiovaskuler dan pembuluh darah melalui reaksi deacetylase dan hal tersebut menekan laju ROS. Studi terbaru menunjukkan produksi ROS dan proses inflamasi memberikan kontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. (Singh & Ubaid, 2020) Sirt1 terbukti menghambat ekspresi gen proinflamasi dengan menghambat respons inflamasi. Hal ini ditunjukkan melalui penelitian tikus yang dengan capsaicin dapat menurunkan tekanan darah dan hipertrofi jantung melalui pensinyalan Sirt1/NF kB/MAPK di *paraventricular nucleus* hipotalamus. Penurunan ekspresi Sirt1 menyebabkan peningkatan ekspresi NF kB yang bertanggung jawab atas aktivitas inflamasi. (Yang et al., 2022) Studi lainnya dengan menggunakan sel mesenkim stem sel diberikan ekstrak grape seed proanthocyanidin dapat mengurangi disfungsi endotel, aterosklerosis dan tekanan darah melalui jalur pensinyalan Sirt1-AMPK-eNos. Hasil studi menunjukkan terdapat peningkatan ekspresi Sirt1 dan perbaikan fungsi NO memperbaiki tekanan darah dan disfungsi endotel. (Chen et al., 2020)

Masih terdapatnya gap berbagai penelitian untuk mengetahui peranan Sirt1 sebagai penyeimbang oksidan dan antioksidan, belum diketahuinya level ekspresi gen Sirt1 pada penderita hipertensi

1.2. Perumusan Masalah

Adapun rumusan permasalahan pada proposal ini adalah Bagaimanakah ekspresi relative gen sirt1 pada hipertensi?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Untuk meningkatkan pengetahuan peneliti dan masyarakat serta pencegahan penyakit hipertensi akibat stress oksidatif.

Tujuan khusus

Menganalisis perbandingan ekspresi relatif gen sirt1 pada hipertensi dan normotensi pada usia lebih dari 40 tahun.

1.4. Batasan Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada usia lebih dari 40 tahun

1.5. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Kaitan Penelitian dengan Roadmap penelitian pribadi dan road map penelitian fakultas. Penelitian ini berkaitan dengan road map penelitian Fakultas green healthy life dan road map penelitian pribadi, karena penelitian ini mempunyai tujuan umum dan khusus dengan hasil akhir adalah dapat dilakukan upaya pencegahan terhadap penyakit hipertensi

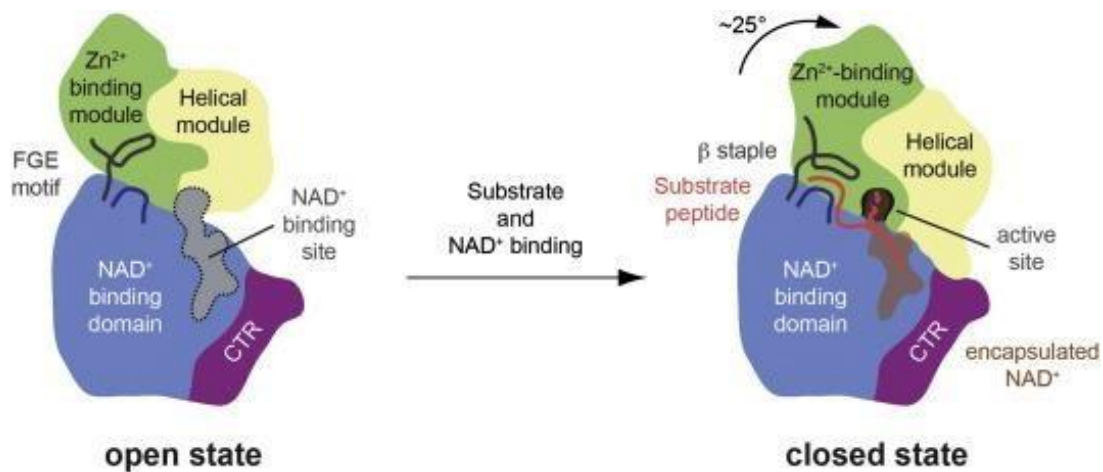
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SIRTUIN 1

2.1.1 STRUKTUR SIRT 1

Sirtuin adalah histon deasilase kelas III yang menggunakan 1 molekul NAD selama siklus deasilasi. *Sirtuins family* terdiri dari 7 anggota (*Silencing type information regulation 2 homolog-1* SIRT1 - SIRT7), yang dapat dibagi menjadi empat kategori sesuai dengan kesamaan struktural mereka. SIRT1 dan SIRT2 termasuk dalam sub tipe IVa dan IVb masing-masing. (Teixeira et al., 2020) Selain itu, menurut distribusi mereka, mereka juga dibagi menjadi protein nuklir (SIRT1, SIRT3, SIRT6 dan SIRT7), protein plasma (SIRT2) dan protein mitokondria. (SIRT4 and SIRT5). Aktivitas deacetylation dari SIRT1 dan sirtuin lainnya membutuhkan bantuan NAD⁺, yang merupakan kofaktor juga terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA. Melalui deacetylation, kelompok acetyl dari substrat protein acetylated ditransfer ke ADP-ribose (ADPR) dari NAD⁺, dan produk seperti protein deacetylasi, Nicotinamide (NAM) dan 2-O-acetyl-ADP-ribose. Sebagai anggota klasik dari keluarga Sirtuins, SIRT1 lebih konservatif daripada anggota lain dalam struktur, yang sangat mengkhawatirkan. (Curry et al., 2021)

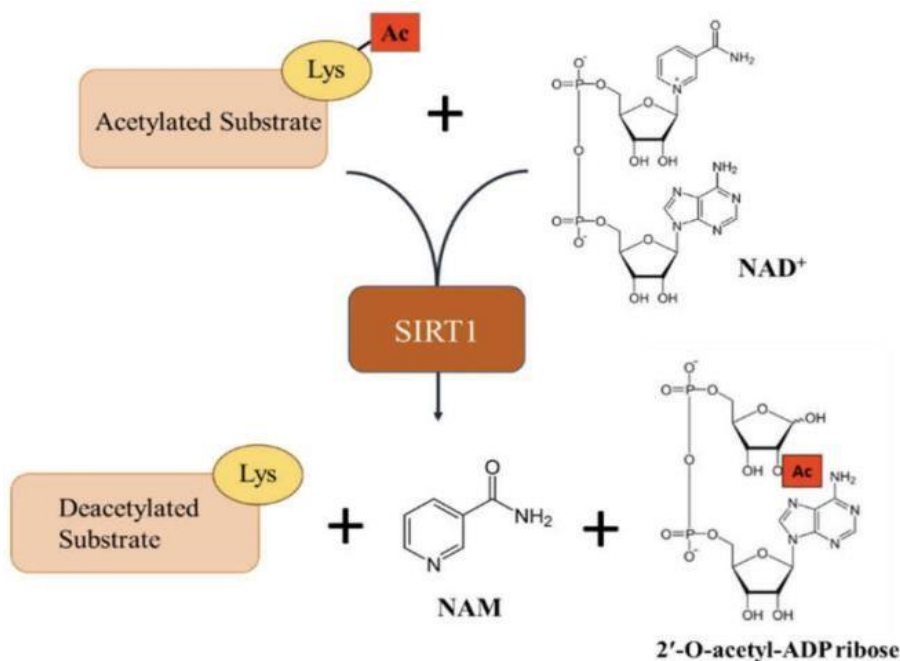
Protein sirtuin pertama yang diidentifikasi adalah *silent information regulator 2* (SIR2) dari *Saccharomyces cerevisiae*. SIR2 awalnya dikarakteristikan sebagai komponen *chromatin-silencing* yang menekan transkripsi gen pada loci yang dipilih. Gen SIRT1 terletak pada kromosom 10q22.1, mengandung 9 ekson dan 8 intron, dan mengkodekan protein yang terdiri dari 747 residu asam amino, sedangkan murine SIRT1 mengkodekan 737 residu aa. (Pande & Raisuddin, 2023) SIRT1 ditemukan di berbagai jaringan dan sel manusia, dan lokalisasi subselulernya bervariasi tergantung pada jenis jaringan atau sel, tingkat stres, dan interaksi dengan molekul lain. Protein SIRT1 terdiri dari N-terminal, catalytic, dan C-terminal domain. Dalam hal struktur tiga dimensi, SIRT1 terdiri dari domain utama Rossmann-fold dan domain kecil yang berisi domain ikatan Fe dan helical. Reaksi katalitik dimulai dengan ikatan residu acetyl molekul target dan NAD⁺ melalui celah antara dua domain ini. (Wu et al., 2022)



Gambar 1. Struktur SIRT1

2.1.2 PROSES KIMIA PROTEIN DEASETILASI OLEH SIRT1

SIRT1 bergantung pada NAD⁺ untuk katalis.. *Catalytic core* terdiri dari dua sub-domain yaitu satu spesifik untuk NAD⁺ dan yang lain adalah untuk pengikat substrat. Ketika NAD⁺ mengikat ke *catalytic site* di antarmuka subdomain, maka substrat protein acetylated mengikat pada domain zinc di samping NAD⁺. NAD⁺ mengikat modifikasi inti katalis untuk meningkatkan akses protein substrat. Pengaturan struktural ini mengungkapkan bahwa reaksi katalis SIRT1 tergantung pada NAD⁺ dan berlanjut melalui mekanisme sekuensial. NAD⁺ dan substrat asetilasi keduanya membentuk kompleks Sirtuin, menghilangkan kelompok acetyl dari protein substrat, ikatan energi tinggi dalam NAD⁺ pecah dan produk baru, 2'-O-acetyl-ADP ribosa disintesis dengan nikotinamide (NAM). Untuk inhibisi SIRT1, inhibitor memblokir situs ikatan NAD⁺ atau mengganggu ikatan protein acetylated, sebagai hasilnya, aktivitas katalis SIRT1 menjadi tidak aktif sedangkan aktivator SIRT1 bekerja meningkatkan aktifitas SIRT1. (Ho et al., 2022)



Gambar 2. Proses kimia deasetilasi Sirt-1

Target protein deasetilasi SIRT-1

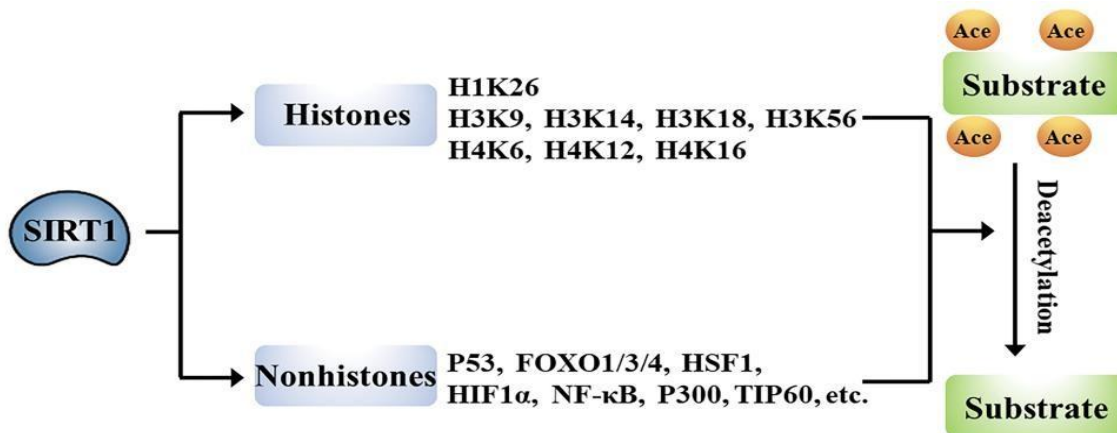
A. Histon

Histon adalah protein yang terkait dengan kromatin dalam sel-sel eukariotik yang berfungsi untuk mengkondensasi DNA menjadi bentuk kompak yang dikenal sebagai nukleosom, yang memainkan peran penting dalam pemeliharaan konformasi kromosom dan regulasi transkripsi gen. Acetilasi residu lisin N-terminal protein histon dapat secara langsung mempengaruhi transkripsi gen. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa SIRT1 deacetylates histon. Misalnya, SIRT1 deacetylates lysine 26 dari histone H1 (H1K26); lysine 9, lysine 14, lysine 18, dan lysine 56 dari histon H3 (H3K9, H3K14, H3K18, dan H3K56); dan lysin 6, lysine 12, dan lysines 16 dari histones H4 (H4K6, H4K12, dan H4K16). (Mautone et al., 2020)

B. Non Histon

Deasetilasi SIRT1 dari beberapa protein non-histon telah terbukti mempengaruhi proses patofisiologis seperti diferensiasi sel, apoptosis, autophagy, metabolisme, dan peradangan. SIRT1 dapat secara langsung deasetilasi multiple transcription factors atau co-factors termasuk P53, *forkhead-box transcription factor 1/3/4*

(FOXO1/3/4), *heat shock factor 1* (HSF1), *hypoxia-induced factor 1 alpha* (HIF-1α), *nuklir faktor kappa B* (NF-κB), P300, dan TIP60, untuk mengatur transkripsi gen targetnya. Sebagai alternatif, SIRT1 telah terbukti secara tidak langsung mempromosikan fungsi faktor transkripsi, termasuk reseptor proliferasi peroksisoma α / γ (PPARα / γ), protein penentuan mioblast (MyoD), dan lain-lain. Selain itu, SIRT1 secara langsung deasetilase banyak protein regulator non-transcriptional, termasuk protein terkait autophagy (ATG) dan kinase hati B1 (LKB1). Aktivitas deasetilase dari SIRT1 dengan demikian mempengaruhi beberapa proses biologis. (Wu et al., 2022)



Gambar 3. Gen target dari deasetilase SIRT1

Selain diatur pada tingkat transcriptional dan post-transcriptional, aktivitas SIRT1 dipengaruhi oleh faktor-faktor tambahan yang bekerja pada protein SIRT1. Aktivitas SIRT1 sangat dipengaruhi oleh rasio NAD⁺/NADH, interaksi dengan mitra pengikat, dan modifikasi post-translational.

Tabel 1. Aktivitas SIRT1 pada protein dan post translasi modifikasi

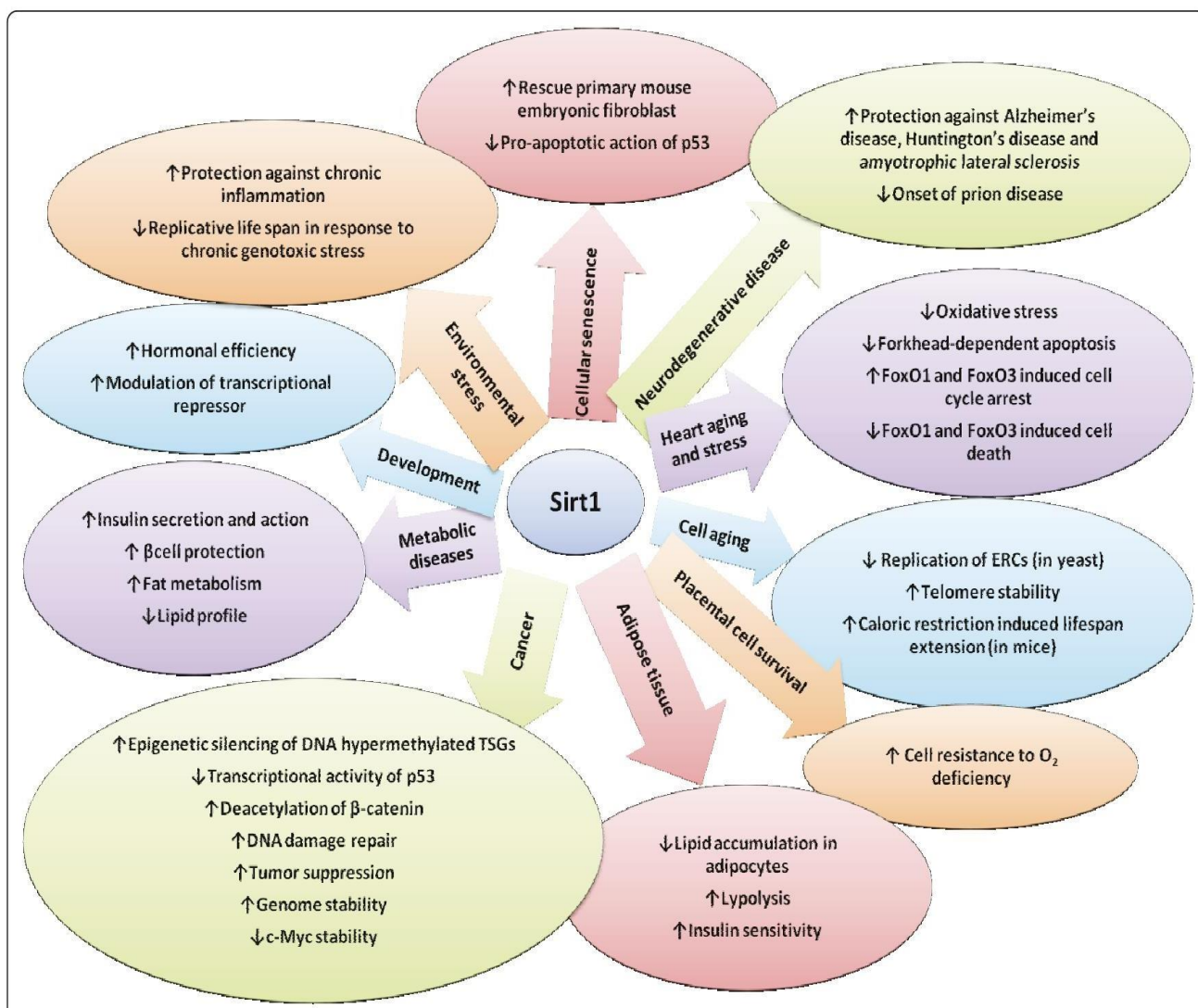
Level of Regulation	Specific Mode	Molecules	Effect
NAD ⁺ /NADH Ratio	NAD ⁺ /NADH	NAD ⁺ , NADH	Upregulation
SIRT1-binding proteins	Protein interaction	CCAR2, PARP1 & PARP2	Downregulation
		AROS, AMPK, SHP	Upregulation
		USP22	Upregulation
	Ubiquitination	CHFR, Ubc13, Ube2v1, MDM2, SMURF2	Downregulation
	Sumoylation	SENP1	Downregulation
	phosphorylation	Threonine phosphorylation	Up/Downregulation
		AMPK	Upregulation
		CDK1, DYRKs	Upregulation
	Serine Phosphorylation	CDK1, CK2, MAPK8/JNK1, JNK2, AMPK	Upregulation
		HIPK2	Downregulation
Post-translational modification of SIRT1	Tyrosine phosphorylation	JAK1	Required for SIRT1-mediated acetylation of STAT3
	Glycosylation	O-GlcNAc transferase	Upregulation
	S-nitrosylation	iNOS	Downregulation
	S-glutathionylation	GSNO	Downregulation

3.1.3 REGULASI FUNGSIONAL FUNGSI PROTEIN SIRT1

Protein sirtuin telah ditemukan di berbagai lokasi subseluler. SIRT1 berada di dominan di nucleus dan SIRT2 terletak terutama di sitoplasma tetapi keduanya dapat bergerak antara nukleus dan cytoplasm. SIRT3, SIRT4, dan SIRT5 adalah protein mitokondria, meskipun SIRT3 juga telah diidentifikasi untuk bergerak dari nukleus ke mitochondria selama stres seluler. SIRT6 dan SIRT7 adalah sirtuin nuklear. (Zhang et al., 2020)

SIRT1 adalah protein SIRT yang paling dekat dengan SIRT2 dalam hal urutan dan aktivitas enzim, dan juga sirtuin yang paling banyak dipelajari sejauh ini. SIRT1 adalah regulator utama metabolisme, dan aktivitasnya diatur oleh status gizi, diatur di seluruh tubuh selama puasa dan pembatasan kalori. SIRT1 mengatur biogenesis mitokondria di beberapa jaringan, merangsang katabolisme lemak dan kolesterol di hati, otot-otot skeletal, dan jaringan lemak, menginduksi gen glukoneogenik dan menekan gen glikolitik dan mengaktifkan oksidasi asam lemak secara sistemik. (Zhang et al., 2020) SIRT1 mengendalikan jalur glukoneogenik /glikolitik melalui co-aktivator transkripsi PGC-1 α , yang menyebabkan peningkatan massa dan fungsi mitokondria dalam model hewan dan in vitro. Selain efek SIRT1 terhadap metabolik, Sirt1 juga diinduksi dalam neuron pro-opiomelanokortin yang penting untuk mengontrol berat badan normal dan homeostasis glukosa dengan mengurangi asupan energi. Selain itu, sebuah studi baru-baru ini telah melaporkan asosiasi polimorfisme nukleotida tunggal SIRT1 (SNPs) dengan obesitas dan indeks massa tubuh (BMI). (Pardo & Boriek, 2020)

Peningkatan kadar SIRT1 juga terdeteksi pada mukosa usus besar normal dan adenoma. Overekspresi SIRT1 diamati pada sekitar 25% dari adenokarcinoma kolorektal tahap I / II / III tetapi jarang ditemukan pada tumor tahap IV yang maju. Di sisi lain, up-regulated SIRT1 telah dijelaskan dalam garis sel kanker serta dalam sampel jaringan dari pasien dengan kanker paru-paru manusia, kanker prostat, karsinoma usus besar, dan sel-sel leukemia limfosit kronis. Hasil ini meningkatkan kemungkinan bahwa inhibisi SIRT1 dapat menekan proliferasi sel kanker. Namun, penurunan tingkat SIRT1 juga telah dilaporkan pada kanker payudara dan karsinoma sel hati (HCC) dibandingkan dengan kontrol normal mereka, sementara sedikit peningkatan (tiroid) atau tidak ada perubahan (panu, usus besar, perut, kandung kemih, dan kulit) dari tingkat Sirt1 terdeteksi pada tumor lain. (Garcia-Peterson & Li, 2021)



Gambar 5. Aktivitas regulasi SIRT1

Tabel 1 meringkas lokalisasi subseluler dan spesifik jaringan dari berbagai sirtuin serta beberapa spesifikasi substrat, fungsi dan aktivitas enzim yang berbeda.. Sirtuin berpartisipasi melibatkan enzim yang berperan dalam patologi di banyak penyakit termasuk penyakit metabolik yang terkait dengan obesitas, penyakit neurodegenerasi, peradangan, penyakit kardiovaskular, dan kanker. Modulasi aktivitas sirtuin memiliki potensi besar untuk pengembangan terapi baru terhadap berbagai penyakit metabolik dan terkait usia. (Kumar & Kumar, 2022)

Tabel 2. Lokasi, substrat, fungsi dan aktifitas enzim dari berbagai sirtuin

Table 1

Localization, substrates, functions and enzyme activities of different sirtuins

Sirtuin	Subcellular localization	High tissue expression	Main substrates	Functions	Enzyme activity
SIRT1	Nuclear and cytosolic	Brain, skeletal muscle, heart, kidney and uterus	Histones H1, H3 and H4 Transcription factors p53, FOXO family, Ku70, p300, NF- κ B, PGC-1 α , PPAR- γ , UCP2 Acetyl-CoA synthetase 1 α -tubulin	Cell survival, lifespan regulation, metabolism regulation, inflammation, oxidative stress response	NAD ⁺ -dependent deacetylase
SIRT2	Cytosolic and nuclear	Brain	Acetyl-CoA synthetase 2 Isocitrate dehydrogenase 2 Ku70, FOXO 3a, MnSOD, Mitochondrial ribosomal protein L10 Long-chain acyl-CoA deshydrogenase 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl CoA synthase 2 Succinate deshydrogenase, NADH:quinone oxidoreductase Glutamate dehydrogenase	Cell cycle regulation, nervous system development Regulation of mitochondrial metabolism	NAD ⁺ -dependent deacetylase
SIRT3	Mitochondrial, nuclear and cytosolic	Brain, heart, liver, kidney and brown adipose tissue			NAD ⁺ -dependent deacetylase
SIRT4	Mitochondrial	Pancreatic β -cells, brain, liver, kidney and heart	Cytochrome c Carbamoyl phosphate synthetase 1, Histone H3	Regulation of mitochondrial metabolism, Apoptosis	ADP-ribosyl transferase
SIRT5	Mitochondrial	Brain, testis, heart muscle and lymphoblast	TNF- α PAPR1		NAD ⁺ -dependent deacetylase Desuccinylase Demalonylase
SIRT6	Nuclear, associated to heterochromatin	Muscle, brain, heart, ovary and bone cells (absent in bone marrow)	RNA polymerase I p53	Genome stability, DNA repair	NAD ⁺ -dependent deacetylase ADP-ribosyl transferase
SIRT7	Nucleolar	Peripheral blood cells, CD33 ⁺ myeloid bone marrow precursor cells		Regulation of rRNA transcription, cell cycle regulation	NAD ⁺ -dependent deacetylase

2.2 Hipertensi

2.2.1 Pengertian Hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah tinggi yang abnormal dan diukur paling tidak pada tiga kesempatan yang berbeda. tekanan darah normal bervariasi sesuai usia, sehingga setiap diagnosis hipertensi harus bersifat spesifik sesuai usia. Hipertensi didefinisikan sebagai suatu peningkatan tekanan darah sistolik dan/atau diastolik yang tidak normal. Batas yang tepat dari kelainan ini tidak pasti. Nilai yang dapat diterima berbeda sesuai dengan usia dan jenis kelamin. Namun umumnya, sistolik berkisar dari 140-160 mmHg dan diastolic antara 90-95 mmHg dianggap merupakan garis

batas hipertensi. Diagnosis hipertensi sudah jelas pada kasus dimana tekanan darah sistolik di atas 160 mmHg dan tekanan darah diastolik melebihi 95 mmHg. (Álvarez-Ochoa et al., 2022)

2.2.2 Klasifikasi Hipertensi

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure yang ke tujuh mempublikasikan revisi panduan nilai tekanan darah sistolik dan diastolik yang optimal dan hipertensif. Pada umumnya tekanan darah dianggap optimal adalah kurang dari 120 mmHg untuk tekanan sistolik dan 80 mmHg untuk tekanan diastolik, sementara tekanan darah dianggap hipertensif adalah lebih dari 140 mmHg untuk sistolik dan lebih dari 90 mmHg untuk diastolik. Istilah “pra hipertensi” adalah tekanan darah antara 120 dan 139 mmHg untuk sistolik dan 80 dan 89 mmHg untuk diastolik. (Mahdavi et al., 2020)

World Health Organization-International Society of Hypertension (2009), mengklasifikasikan hipertensi adalah sebagai berikut; tekanan darah optimal adalah tekanan darah dengan nilai sistolik <120 mmHg dan diastolik <80 mmHg, tekanan darah normal adalah tekanan darah dengan nilai sistolik <130 mmHg dan diastolik < 85 mmHg, normal-tinggi adalah tekanan darah dengan nilai sistolik 130-139 mmHg dan diastolik 90-99 mmHg, hipertensi *grade* 1 dengan nilai sistolik 140-159 mmHg dan diastolinya 90-94 mmHg, hipertensi *grade* 2 dengan nilai tekanan sistolik 160-179 mmHg dan diastolik 100-109 mmHg, hipertensi *grade* 3 dengan nilai sistolik ≥ 180 mmHg dan diastolik ≥ 100 mmHg serta jenis hipertensi ISH (*isolated systolic hypertension*) yaitu tekanan darah dengan sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg. Berdasarkan klasifikasi lain yang di tuliskan oleh *The Nation Institutes of Health* (2003), hipertensi diklasifikasikan menjadi optimal, pre hipertensi, hipertensi tahap 1 dan hipertensi tahap 2. Disebut dengan nilai tekanan darah optimal jika nilai tekanan sistolik adalah <120 mmHg dan tekanan darah diastolik adalah < 80 mmHg, pre hipertensi adalah tekanan darah dengan nilai tekanan sistolik 120 mmHg dan diastolik 80-89 mmHg. Dikatakan sebagai hipertensi jika tekanan sistolik adalah ≥ 140 mmHg dan diastolinya ≥ 90 mmHg. Hipertensi dibagi menjadi 2 yaitu hipertensi tahap 1 dengan nilai sistolik 140-159 mmHg dan diastolik 90-99 mmHg, hipertensi tahap 2 dengan nilai sistolik ≥ 160 mmHg dan diastolik ≥ 100 mmHg. (Manolis et al., 2020)

Terdapat dua tipe hipertensi secara umum yaitu hipertensi esensial (primer atau idiopati) dan Hipertensi sekunder. Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya, lebih dari 90% pasien termasuk jenis hipertensi primer, kebanyakan pasien hipertensi ini tidak menunjukkan

keluhan atau gejala. Sebab-sebab yang mendasari hipertensi esensial masih belum diketahui. Namun sebagian besar disebabkan oleh ketidak normalan tertentu pada arteri, yakni mereka memiliki resistensi yang semakin tinggi (kekakuan atau kekurangan elastisitas) pada arteri-arteri yang kecil yang paling jauh dari jantung (arteri perifer atau arterioles), hal ini seringkali berkaitan dengan faktor-faktor genetik, obesitas, kurang olahraga, asupan garam berlebih, bertambahnya usia, dll. (Tan et al., 2021)

2.2.3 Faktor Resiko Hipertensi

Faktor resiko hipertensi dapat dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi atau tidak dapat diubah dan dapat dimodifikasi atau dapat diubah. (van Oort et al., 2020)

2.2.3.1 Faktor yang tidak dapat di ubah

A. Riwayat keluarga

Beberapa genetik dari beberapa orang dan lingkungan dapat berpengaruh pada peningkatan tekanan darah. Genetik merupakan faktor predisposisi yang membuat keluarga tertentu lebih rentan terhadap hipertensi dan mungkin juga berhubungan dengan nilai natrium intraselular dan menurunkan rasio kalium dan natrium, hal ini lebih sering terjadi pada kelompok kulit hitam dari pada kelompok yang lain. Klien dengan orang tua yang memiliki hipertensi beresiko lebih besar terjadi hipertensi. Adanya faktor genetik pada keluarga tertentu akan menyebabkan keluarga tersebut mempunyai resiko mengalami hipertensi. Individu dengan orang tua hipertensi mempunyai resiko dua kali lebih besar

untuk mengalami hipertensi daripada individu yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi. (Maytasari & Sartika, 2020)

B. Umur

Insiden hipertensi terjadi peningkatan seiring dengan pertambahan umur, 50% sampai dengan 60% dari klien yang lebih tua dari 60 tahun memiliki tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg. Perry dan Potter (2005) menjelaskan bahwa insiden hipertensi meningkat seiring bertambahnya umur, pada usia di atas 60 tahun, 50-60 % mempunyai tekanan darah lebih besar atau sama dengan 140/90 mmHg. Hal ini merupakan pengaruh degenerasi yang terjadi pada orang yang bertambah usianya. Karena semakin meningkatnya usia akan terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah. Proses degenerative pada pembuluh darah yang dialami lansia berperan pada peningkatan TPR sebagai salah satu unsur peningkatan tekanan darah. (Moussouni et al., 2022)

A. Jenis Kelamin

Secara umum tingkat kejadian hipertensi lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan sampai dengan usia sekitar 55 tahun. Antara umur 55 tahun sampai dengan 77 tahun, resiko pada laki-laki dan perempuan adalah sama. Setelah 74 tahun, perempuan lebih beresiko. (Moussouni et al., 2022)

B. Etnik

Diindikasikan angka kematian karena hipertensi paling rendah pada perempuan kulit putih pada angka 4,7%; laki-laki kulit putih 6,3%, pada laki-laki kulit hitam 22,5% serta kematian rata-rata yang paling tinggi adalah pada perempuan kulit hitam pada angka 29,3%. Alasan dari meningkatnya angka kematian karena hipertensi pada kulit hitam belum diketahui, namun peningkatan tersebut dikaitkan dengan rendahnya renin, meningkatnya sensitivitas vasopresin, tingginya asupan garam dan tingginya stres lingkungan. (van Oort et al., 2020)

2.2.3.2 Faktor resiko yang dapat diubah

A. Diabetes

Hipertensi sering muncul pada klien yang mengalami diabetes, diabetes mengakibatkan aterosklerosis dan kemudian akan mengakibatkan hipertensi karena adanya banyak kerusakan pada pembuluh darah. Oleh karena itu akan sering mengiringi diabetes apabila diabetes tidak terkontrol. (van Oort et al., 2020)

B. Stress

Stres adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh transaksi antara individu dan lingkungan yang menimbulkan persepsi jarak antara tuntutan yang berasal dari situasi dengan sumber-sumber daya sistem biologis, psikologis dan sosial dari seseorang. Stres merupakan suatu keadaan ketidak mampuan mengatasi ancaman yang dihadapi oleh mental, fisik dan spiritual manusia, yang pada suatu saat dapat mempengaruhi kesehatan fisik pada manusia tersebut. Dari definisi- definisi tersebut maka dapat disimpulkan bahwa stres merupakan ketidak mampuan seseorang dalam menghadapi ancaman dalam bentuk fisik maupun psikis yang berdampak pada terganggunya kesehatan pada orang tersebut. Stres meningkatkan *resistan vascular perifer*, *cardiac output* dan aktivitas sistem saraf parasimpatis. Stres dalam jangka waktu lama mengakibatkan hipertensi dapat terjadi. Stresor dapat berbagai hal,

kesibukan, infeksi, trauma, obesitas, usia tua, obat, penyakit, pembedahan dan terapi medis yang dapat mengakibatkan stres. Stres terjadi melalui aktifitas saraf simpatis (saraf yang bekerja pada saat kita beraktifitas). Peningkatan aktifitas saraf simpatis mengakibatkan meningkatnya tekanan darah secara intermitten (tidak menentu). Menurut para ahli, stress merupakan salah satu faktor penunjang terjadinya hipertensi. (Sirenko et al., 2022)

C. Obesitas

Kombinasi dari obesitas dan dengan faktor lain sering disebut dengan metabolik sindroma yang mana akan selalu meningkatkan resiko hipertensi. Kelebihan berat badan atau obesitas merupakan predisposisi individu untuk diabetes tipe 2, hipertensi, penyakit jantung, stroke dan penyakit lainnya. (Seravalle & Grassi, 2024)

D. Nutrisi

Konsumsi banyak natrium merupakan faktor penyebab yang penting dalam perkembangan hipertensi esensial. Pasien yang akhirnya mengalami hipertensi adalah mereka yang sensitif dengan garam hal ini bisa merupakan sebagai faktor penyebab dari hipertensi yang dialami oleh individu. Diet erat kaitannya dalam perkembangan penyakit hipertensi. Tekanan darah yang tidak terkontrol terjadi pada individu yang kurang pengetahuan secara umum terkait diet yang sehat dan pilihan makanan yang sehat. Kurangnya pengetahuan tersebut tentunya akan berdampak pada pola pemilihan dan konsumsi makanan yang dilakukan. (Moussouni et al., 2022)

E. Penyalahgunaan zat

Dalam hal ini perilaku merokok, konsumsi alkohol dan penggunaan obat yang salah merupakan faktor risiko untuk terjadi hipertensi. Nikotin dari rokok dan obat seperti kokain sebagai penyebab dari peningkatan tekanan darah yang cepat yang tergantung dari dosis yang digunakan, namun kebiasaan penggunaan bahan tersebut telah terlibat dalam insiden peningkatan angka hipertensi dari waktu ke waktu. Kejadian hipertensi selalu tinggi pada orang yang minum lebih dari 3 ons etanol per hari. Efek dari konsumsi alkohol dalam darah akan meningkatkan keasaman dalam darah yang berakibat viskositas darah meningkat, peningkatan viskositas darah tersebut berakibat pada peningkatan kerja jantung yang berarti terjadi peningkatan tekanan darah. Akibat dari kafein masih kontroversi, di mana kafein akan meningkatkan tekanan darah secara akut namun tidak memiliki efek yang berkelanjutan. (Fuchs & Fuchs, 2021)

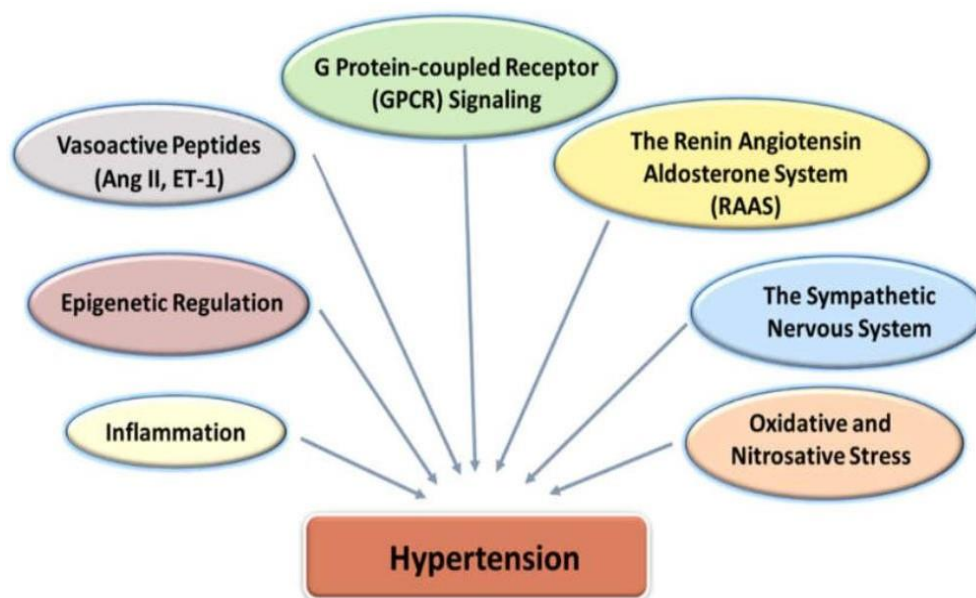
2.2.2 Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak dipusat vasomotor, pada medulla di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari *kolumna medulla spinalis ganglia simpatis* di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat *vasomotor* dihantarkan dalam bentuk implus yang bergerak ke bawah melalui system saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, *neuron preganglion* melepaskan *asetilkolin*, yang akan merangsang serabut saraf *pasca ganglion* ke pembuluh darah dimana dengan dilepaskannya norepineprin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah. Berbagai faktor seperti kecemasan dan ketakutan dapat mempengaruhi respon pembuluh darah terhadap rangsang vasokonstriksi. Individu dengan hipertensi sangat sensitif terhadap norepinefrin, meskipun tidak diketahui dengan jelas mengapa hal tersebut bisa terjadi. (Harrison et al., 2021)

Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatis merangsang pembuluh darah sebagai respons rangsang emosi, kelenjar adrenal juga merangsang epinefrin, yang menyebabkan vasokonstriksi. *Korteks adrenal* mensekresi *kortisol* dan *steroid* lainnya, yang dapat memperkuat respons *vasokonstriktor* pembuluh darah. Vasokonstriksi yang menyebabkan penurunan aliran ke ginjal, menyebabkan pelepasan rennin.

Rennin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi *angiotensin II*, suatu vasokonstriktor kuat, yang pada gilirannya merangsang sekresi *aldosteron* oleh *korteks adreal*. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, menyebabkan peningkatan volume intra vaskuler. Semua faktor ini cenderung mencetuskan keadaan hipertensi.(Frak et al., 2022)

Peningkatan TPR yang kronis dapat terjadi pada peningkatan rangsang saraf simpatis dan hormon pada arteriol, atau responsifitas yang berlebihan pada arteriol terhadap rangsang yang normal. Kedua hal tersebut akan menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Pada peningkatan TPR, jantung harus memompa lebih kuat, dan dengan demikian menghasilkan tekanan yang lebih besar, untuk mendorong darah melintasi pembuluh darah yang menyempit. Hipertensi merupakan refleksi dari mekanisme homeostatik yaitu : 1) pengontrolan besar pembuluh darah sebagai respon terhadap rangsang, 2) pengaturan volume cairan di intravascular dan ekstrasvascular, 3) pengendalian cardiac output. (Mahajan et al., 2020)



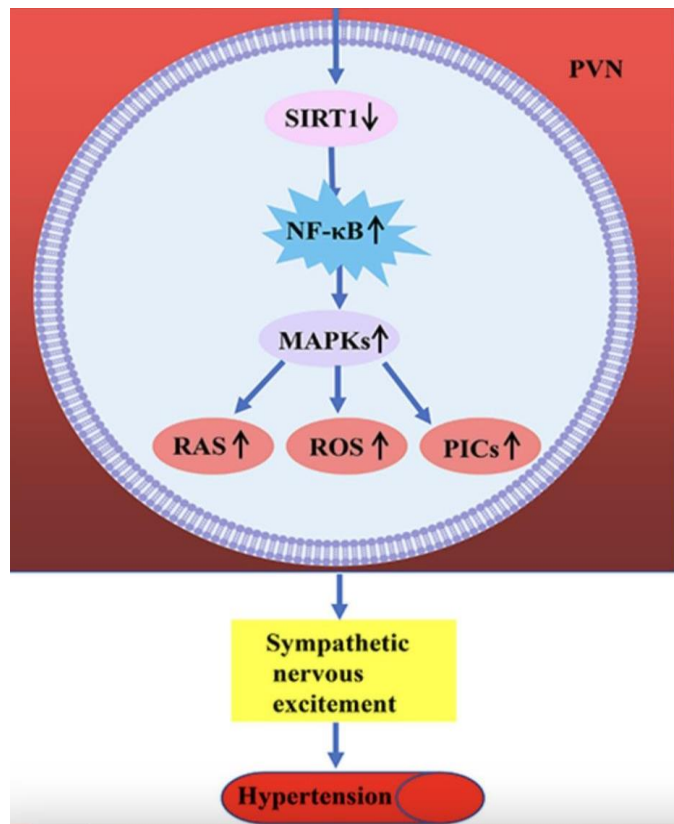
Gambar 6. Faktor penyebab hipertensi

Hipertensi disebabkan atau dipengaruhi oleh tiga aspek yaitu frekwensi denyut jantung (HR), volume sekuncup (SV) dan keadaan pembuluh darah atau besar pembuluh darah (TPR) dimana

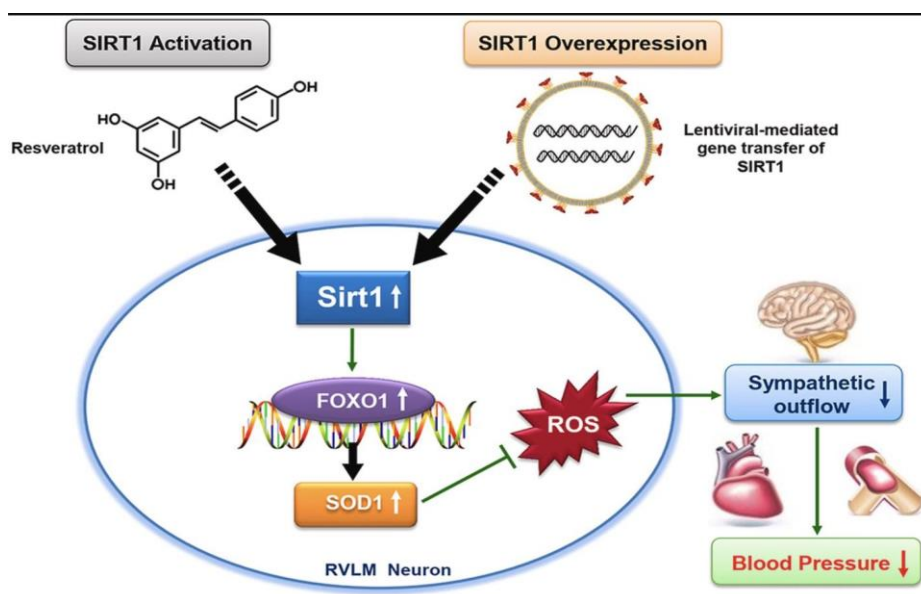
3 aspek tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Untuk pertimbangan gerontology, perubahan structural dan fungsional pada sistem pembuluh perifer bertanggung jawab pada perubahan tekanan darah yang terjadi pada usia lanjut. Perubahan tersebut meliputi aterosklerosis, hilangnya elastisitas jaringan ikat dan penurunan dalam relaksasi otot polos pembuluh darah, yang pada gilirannya menurunkan kemampuan distensi dan gaya regang pembuluh darah. Konsekuensinya, aorta dan arteri besar berkurang kemampuannya dalam mengakomodasi volume darah yang dipompa oleh jantung (volume sekuncup), mengakibatkan penurunan curang jantung dan peningkatan tahanan perifer. (Mahajan et al., 2020)

2.3 Hubungan SIRT-1 dan Hipertensi

Ada bukti yang semakin meningkat bahwa SIRT1 adalah deacetylase, yang memiliki berbagai perlindungan terhadap sistem organ dan memainkan peran penting dalam penyakit kardiovaskular. (Lu et al., 2022; Mengozzi et al., 2022; Wang et al., 2022). Studi telah melaporkan bahwa protein SIRT1 memiliki efek perlindungan penting pada endotel dan homeostasis vaskular, dan memiliki potensi untuk menurunkan tekanan darah. (Man et al., 2022). SIRT1 telah terbukti menghambat tingkat ekspresi gen pro-inflamasi, dengan demikian menghambat respons peradangan, yang secara positif terkait dengan penyakit inflamasi kronis. (Tabrizi et al., 2022; Yang et al., 2022). SIRT1 telah dikonfirmasi untuk mengatur faktor nuklir κB (NF- κB) gangguan dengan munculnya dan perkembangan neuron, pemeliharaan fungsi saraf normal dan perlindungan neuron (Ribeiro et al., 2022; Sun et al., 2022). NF- κB telah terbukti menjadi kontributor yang paling penting dalam produksi PIC dan spesies oksigen reaktif (ROS). Studi menunjukkan bukti bahwa SIRT1 menghambat peradangan yang didorong oleh NF- κB (Yang et al., 2007; Yao and Rahman, 2012). Penurunan ekspresi SIRT1 dalam PVN hipertensi menyebabkan peningkatan aktivitas NF- κB p65, aktivasi inflamasi, dengan demikian meningkatkan aktivitas saraf simpati dan memperburuk hipotensi. (Qi et al., 2022). Pada saat yang sama, NF- κB sangat diaktifkan dan merupakan regulator utama dari aktivitas saraf simpati dan inhibisi NF- κB dalam PVN dapat menyebabkan regulasi respons inflamasi dan mengurangi stres oksidatif, dan kemudian mempengaruhi saraf simpatik berkembang biak dan hipertensi. (Qi et al., 2016).



Gambar 7. Hubungan SIRT1 dan hipertensi



Gambar 8 . Hubungan SIRT1 dan hipertensi

Patogenesis hipertensi juga dapat menyebabkan disfungsi sistem saraf, sistem endokrin dan sistem kekebalan tubuh. Koneksi informasi antara sistem-sistem ini terutama dicapai oleh neuropeptida dan hormon endokrin, termasuk neuropeptida Y, angiotensin II (Ang II), arginin-vasopressin, endotelin dan NO. Ryohei et al. melaporkan bahwa Res menekan ekspresi AT1R di aorta tikus dengan mengaktifkan SIRT1 dan meningkatkan hipertensi yang diinduksi Ang II. Sementara itu, overexpression dari SIRT1 mengurangi ekspresi AT1R, sementara inhibitor Sirt1 (nicotinamide) membalikkan efek ini. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa supresi AT1R tergantung pada wilayah promotor yang paling dekat, yang berisi situs ikatan Sp1. (GC box). *Nicotinamide phosphoribosyl transferase* (NAMPT) adalah potensi efek perlindungan kardiovaskular dari sitokin lemak, yang memainkan peran penting dalam perbaikan kerusakan DNA dan mencegah VSMC prematur dalam penuaan, dan juga merupakan enzim kunci yang mengatur biosintesis NAD⁺ dan aktivitas SIRT1. Ekspresi berlebihan dari NAMPT sebagian menghambat tingkat ROS tinggi yang diinduksi Ang II dengan mengatur SIRT1 dan konsentrasi NAD⁺, dengan demikian mengurangi hipertensi Ang II. Pengamatan ini menunjukkan bahwa NAMPT dapat mengatur terjadinya hipertensi melalui SIRT1. Selain itu, disfungsi endotel juga dianggap sebagai link kunci awal yang mungkin dalam terjadinya hipertensi. Vesikel ekstraseluler yang dikumpulkan dari sel induksi pluripotent stem derivative mesenchymal dapat mengurangi disfungsi endotel terkait usia, arteriosklerosis, dan hipertensi dengan mengaktifkan jalur SIRT1-AMPK α -eNOS.

Ekstrak proanthocyanidin biji anggur (GSPE) secara tidak langsung meningkatkan regulasi SIRT1 dan menghambat gangguan produksi aorta NO, meningkatkan hipertensi dan menunjukkan potensi anti-inflamasi, antioksidan, anti-penuaan dan regulasi fungsi endotel. Klotho, gen penekan penuaan, mutasi yang menghasilkan peningkatan signifikan dalam kecepatan gelombang denyut nadi dan tekanan darah. Kekurangan serum Klotho pada pasien hipertensi dikaitkan dengan aktivitas AMPK α , SIRT1, dan eNOS yang berkurang secara signifikan dalam sel-sel endotel aorta (EC), bersama dengan ekspresi kolagen dan pemecahan elastin. Sebaliknya, aktivasi SIRT1 secara fungsional berinteraksi dengan AMPK α , mengatur up- phosphorylation AMPK α dan kemudian mengaktifkan eNOS, menghambat akumulasi ROS dan stres oksidatif di aorta ECs dan menyebabkan remodeling vaskular, down-regulates ekspresi kolagen dan elastin breakage, memprediksi peningkatan aorta sclerosis dan hipertensi.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Lokasi : Pengerjaan sampel dilakukan di laboratorium biomolekuler Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti sebagai tempat pemeriksaan kuantitatif Real Time PCR.

Waktu : Penelitian akan dilakukan mulai dari November 2024 sampai Juli 2025.

3.2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain case control dengan observasi analitik melihat level ekspresi mRNA gen SIRT1 dua kelompok yaitu hipertensi dan normotensi.

3.3. Metode Analisis

Adapun langkah-langkah dalam pengolahan data dimulai dari: (Madiyono et al, 2013).

1. *Editing*, yaitu memeriksa kebenaran data yang diperlukan
2. *Coding*, yaitu mengubah data berbentuk kalimat atau huruf menjadi data angka atau bilangan.
3. *Data entry*, yaitu memasukkan data, yakni hasil pemeriksaan dan pengukuran subjek penelitian yang telah di-*coding*, dimasukan ke dalam program komputer.
4. *Cleaning*, yaitu apabila semua data dari responden telah selesai dimasukkan, maka perlu dicek kembali untuk melihat kemungkinan-kemungkinan adanya kesalahan-kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan sebagainya, kemudian dilakukan koreksi.

Analisis yang dilakukan selanjutnya bertujuan untuk mendiskripsikan variable-variabel dependen dan independen sehingga dapat membantu analisis selanjutnya secara lebih mendalam. Selain itu, analisis secara deskriptif ini juga digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian yang menjadi sampel penelitian. Analisis data untuk melihat gambaran proporsi masing- masing variabel yang akan disajikan secara deskriptif dapat diuraikan menjadi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data yang berskala numerik seperti umur pasien dipresentasikan dengan rerata, standard deviasi, median dan *range*. Kemudian untuk data karakteristik sampel berupa data kategorik seperti jenis kelamin pasien maka diberikan coding dan dipresentasikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. (Madiyono et al, 2013).

Analisis yang dilakukan harus sesuai dengan jenis masalah penelitian dan data yang digunakan. Sebelum dilakukan uji statistika data numerik tersebut, pertama dinilai dengan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk test* apabila data kurang dari 50. Bila data lebih dari 50, akan menggunakan *Kolmogorov Smirnov* untuk menguji apakah data berdistribusi normal atau tidak normal. Selanjutnya analisis statistik sesuai tujuan penelitian dan hipotesis.

Uji kemaknaan untuk membandingkan karakteristik dua kelompok penelitian digunakan uji t tidak berpasangan jika data berdistribusi normal dan uji *Mann Whitney* jika data tidak berdistribusi normal. Analisis statistik untuk data kategorik diuji dengan uji *chi-square* apabila syarat *Chi-Square* terpenuhi apabila tidak terpenuhi maka digunakan uji *Exact Fisher* untuk tabel 2 x 2 dan *Kolmogorov Smirnov* untuk tabel selain 2 x 2. Syarat *Chi Square* adalah tidak ada nilai *expected value* yang kurang dari 5 sebanyak 20% dari tabel.

Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai *p*, apabila $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika, dan $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program SPSS versi 24.0 *for Windows*. Setelah analisis bivariat, maka dilanjutkan dengan analisis untuk mengetahui pengaruh atau hubungan antara beberapa variabel bebas terhadap variabel terikat maka analisis dilakukan untuk mencari faktor risiko (analisis multivariate) yang paling berpengaruh. Analisis data multivariat untuk menentukan hubungan antara variabel independen yaitu analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan variabel dependent dengan menggunakan analisis regresi logistik Biner karena variabel terikatnya nominal biner. Variabel bebas yang dimasukkan dalam model regresi logistik adalah variabel bebas yang pada analisis bivariate memiliki nilai *p value* kurang dari 0,25.

Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai *p*, apabila $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika, dan $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program JASP, program software dari Microsoft windows.

3.4. Indikator Capaian Penelitian

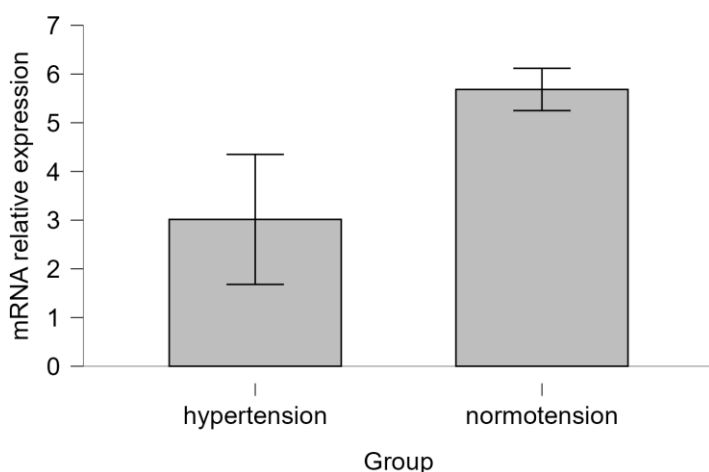
ASPEK		CHECKLIST
SKALA UNGGULAN	Skala Internasional	
	Skala Nasional	P
	Skala Lokal	
TOPIK/TEMA RISET	<i>Top Down</i>	
	<i>Semi Top Down</i>	
	<i>Bottom Up</i>	P

SKEMA PENDANAAN	<i>Block Grant</i>	
	<i>Kompetitif</i>	
	<i>Pusat Penelitian</i>	
PELAKSANA RISET		
	<i>Individu</i>	P
	<i>Riset Group</i>	
	<i>Dana Desentralisasi</i>	
SUMBER DANA		
	<i>DP2M (30%)</i>	
	<i>Mandiri PT</i>	P
	<i>Kerjasama Luar negeri</i>	
	<i>Sumber Lain-lain</i>	
	<i>Jurnal</i>	P
KEY PERFORMANCE INDICATOR		
	<i>HKI</i>	P
	<i>Teknologi Tepat Guna</i>	
	<i>S3</i>	
	<i>Seminar</i>	
	<i>Publikasi Internasional</i>	
	<i>Buku Ajar</i>	
	<i>Lain_lain (BUNGA RAMPAL)</i>	

	<i>LEMLIT</i>	
MANAGEMEN PENGELOLAAN		
	<i>Fakultas</i>	P
	<i>Pusat Penelitian/Studi/Pengkajian</i>	
BUKU PANDUAN	<i>Buku Panduan Penelitian Usakti</i>	P
	<i>Buku Panduan Skim DP2M</i>	
	<i>0-50%</i>	

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan ekspresi mRNA Sirtuin-1 pada kelompok hipertensi dan normotensi usia lebih dari 40 tahun.. Sirtuin-1 merupakan gen yang terkait dengan ketahanan stres seluler, regulasi metabolik, dan kesehatan pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan bukti molekuler dengan mengukur dan membandingkan tingkat ekspresi mRNA SIRT1 antara individu hipertensi dan normotensi, sehingga membantu memahami peran potensialnya dalam patofisiologi hipertensi. Pada gambar 1 terlihat perbedaan ekspresi gen Sirtuin-1 pada penderita hipertensi dan normotensi. Pada kelompok hipertensi terlihat lebih rendah dibandingkan normotensi. Secara statistika, ditemukan perbedaan bermakna ekspresi mRNA Sirtuin-1 antara kedua kelompok.



Gambar 1. Ekspresi relative Sirtuin-1

SIRT1 adalah anggota utama keluarga sirtuin, memberikan efek perlindungan unik pada sel endotel dengan memodulasi berbagai protein, termasuk eNOS, LKB1, p53, NF κ B, FOXO1, Notch, dan p66Shc (Sazdova et al, 2024). Akibatnya, SIRT1 mencegah penuaan endotel, mendorong angiogenesis dan migrasi, meningkatkan vasodilatasi yang bergantung pada endotel, dan menekan peradangan serta pembentukan sel busa (Begum MK et al, 2021). Khususnya, studi lain menunjukkan bahwa SIRT1 endotel mempertahankan respons vasodilator dengan meningkatkan sGC dalam sel otot polos, terlepas dari eNOS dan No., yang menyediakan jalur terapi alternatif untuk mengurangi penuaan vaskular dan penyakit terkait, termasuk hipertensi (Ren C, et al, 2022).

SIRT1 melemahkan stres oksidatif dan peradangan untuk mengatur fungsi endotel vaskular melalui beberapa mediator sinyal penting, seperti AMPK, NOX, eNO, dan FOXO (Kong et al, 2019). Ada jaringan interaksi yang kompleks antara AMPK dan SIRT1. Studi menunjukkan bahwa SIRT1 dapat

menstimulasi AMPK melalui modulasi kinase AMPK hulu seperti kinase hati B1 (LKB1), yang menekan produksi ROS dan respons peradangan pada HUVEC, sementara AMPK memengaruhi aktivitas deasetilasi SIRT1 dengan meningkatkan kadar NAD⁺ seluler atau secara langsung memfosforilasi SIRT1 (Maiese K, 2021). Lebih jauh, peningkatan aktivitas NOX (NADPH oksidase) juga dapat meningkatkan kandungan NAD⁺ untuk meningkatkan kadar SIRT1 dalam sel endotel (Wan X et al, 2021). Selain itu, SIRT1 mendeasetilasi FOXO dan menstimulasi ekspresi antioksidan yang bergantung pada FOXO [seperti katalase (CAT), mangan superoksida dismutase (MnSOD) dan tioredoksin] untuk menghilangkan ROS dalam sel endotel, dan mencegah disfungsi endotel (Huang et al, 2019). Aktivasi SIRT1 menstimulasi ekspresi c-Myc dengan mendorong degradasi FOXO1 untuk mencegah disfungsi sel endotel dan angiogenesis yang disebabkan oleh hiperglikemia. eNO, anggota keluarga NOS, diekspresikan dalam otot polos vaskular (Negre-Salvayre, et al, 2022)

Ekspresi sirtuin tidak hanya ditekan pada hipertensi, ekspresi sirtuin dapat ditemukan meningkat. Penelitian mengungkapkan bahwa Sirtuin-1 (Sirt-1) diekspresikan secara berlebihan pada tikus hipertensi spontan (SHR), yang berkontribusi terhadap hipertensi. Studi ini menyelidiki peran Sirt-1 dalam hipertensi dan mekanisme yang mendasarinya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa inhibitor Sirt-1 EX-527 mengurangi tekanan darah hingga 76 mmHg, menghambat denyut jantung, dan melemahkan stres oksidatif (Husein, Y, et al, 2022). Temuan ini menunjukkan inhibitor Sirt-1 mungkin efektif dalam mengobati komplikasi kardiovaskular terkait hipertensi. Studi lain menunjukkan bahwa ekspresi berlebihan SIRT1 dalam sel endotel melemahkan tekanan darah yang meningkat dan remodeling arteri yang merugikan. Secara mekanistik, SIRT1 menghambat pengikatan protein LKB1 ke promotor transforming growth factor beta 1 (TGFB1), modulator kuat remodeling arteri, sehingga mencegah aktivasi dan proliferasi sel otot polos (Arifin et al, 2022).

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

Ekspresi relative gen Sirtuin-1 lebih rendah 0,52 kali pada penderita hipertensi. Sirtuin memiliki peranan terhadap kardiovaskuler dan pembuluh darah melalui keseimbangan berbagai protein pada oksidatif stress.

SARAN

1. Penelitian Lanjutan

Disarankan dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan mencakup kelompok pembandingan dari berbagai derajat hipertensi, guna memperkuat bukti hubungan antara ekspresi gen Sirtuin-1 dan kondisi hipertensi.

2. Pendalaman Mekanisme Molekuler

Perlu dilakukan eksplorasi lebih lanjut mengenai jalur molekuler yang melibatkan Sirtuin-1 dalam regulasi stres oksidatif dan fungsinya terhadap sistem kardiovaskular, untuk mengetahui target terapi yang lebih spesifik.

3. Pengembangan Terapi Berbasis Genetik

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengembangan terapi berbasis modulasi genetik, seperti upregulasi Sirtuin-1, sebagai salah satu pendekatan dalam penanganan hipertensi.

4. Pemantauan Biomarker

Penggunaan ekspresi gen Sirtuin-1 sebagai biomarker potensial untuk deteksi dini atau pemantauan efektivitas terapi pada pasien hipertensi dapat dipertimbangkan dalam studi klinis selanjutnya.

5. Edukasi dan Pencegahan

Diperlukan edukasi kepada masyarakat mengenai pentingnya gaya hidup sehat dalam menjaga keseimbangan stres oksidatif, yang dapat berperan dalam menjaga regulasi ekspresi gen terkait seperti Sirtuin-1.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, F., Syed, H., Amjad, S., Baig, M., Khan, T. A., & Rehman, R. (2021). Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions. *Current research in physiology*, 4, 119-124. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2021.03.002>
- Amponsah-Offeh, M., Diaba-Nuhoho, P., Speier, S., & Morawietz, H. (2023). Oxidative stress, antioxidants and hypertension. *Antioxidants*, 12(2), 281. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/antiox12020281>
- Arifen, N., Li, Y., Srivastava, A. K., & Anand-Srivastava, M. B. (2022). Sirtuin1 inhibitor attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of $G_{i\alpha}$ proteins and nitrooxidative stress. *Journal of Hypertension*, 40(7), 1314-1326. Retrieved from DOI: 10.1097/HJH.0000000000003143
- Astutik, E., Puspikawati, S. I., Dewi, D. M. S. K., Mandagi, A. M., & Sebayang, S. K. (2020). Prevalence and Risk Factors of High Blood Pressure among Adults in Banyuwangi Coastal Communities, Indonesia. *Ethiopian journal of health sciences*, 30(6). Retrieved from DOI 10.4314/ejhs.v30i6.12
- Begum, M. K., Konja, D., Singh, S., Chlopicki, S., & Wang, Y. (2021). Endothelial SIRT1 as a target for the prevention of arterial aging: promises and challenges. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 78, S63-S77. Retrieved from DOI: 10.1097/FJC.0000000000001154
- Campagna, R., Mazzanti, L., Pompei, V., Alia, S., Vignini, A., & Emanuelli, M. (2024). The multifaceted role of endothelial Sirt1 in vascular aging: an update. *Cells*, 13(17), 1469. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/cells13171469>.
- Chen, Y., et al. (2020). Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates endothelial dysfunction and hypertension via Sirt1-AMPK-eNos signaling. *Journal of Nutrition and Biochemistry*, 77, 108331. Retrieved from DOI: 10.3390/nu11122844
- Griendling, K. K., Camargo, L. L., Rios, F. J., Alves-Lopes, R., Montezano, A. C., & Touyz, R. M. (2021). Oxidative stress and hypertension. *Circulation research*, 128(7), 993-1020. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/cells13171469>
- Habibian, J.; Ferguson, B.S. The Crosstalk between Acetylation and Phosphorylation: Emerging New Roles for HDAC Inhibitors in the Heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 20, 102. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms20010102>
- Hossain, E., Li, Y., & Anand-Srivastava, M. B. (2021). Angiotensin II-induced overexpression of sirtuin 1 contributes to enhanced expression of $G_{i\alpha}$ proteins and hyperproliferation of vascular smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 321(3), H496-H508. Retrieved from <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00898.2020>

- Huang X, Sun J, Chen G, Niu C, Wang Y, Zhao C. *Et al.* Resveratrol Promotes Diabetic Wound Healing via SIRT1-FOXO1-c-Myc Signaling Pathway-Mediated Angiogenesis. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:421 Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms20010102>
- Kong P, Yu Y, Wang L, Dou YQ, Zhang XH, Cui Y. *Et al.* circ-Sirt1 controls NF-kappaB activation via sequence-specific interaction and enhancement of SIRT1 expression by binding to miR- 132/212 in vascular smooth muscle cells. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:3580-93 Retrieved from <https://doi.org/10.1093/nar/gkz141>
- Li, Y., Hossain, E., Arifen, N., Srivastava, A. K., & Anand-Srivastava, M. B. (2022). Sirtuin1 contributes to the overexpression of α proteins and hyperproliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, 40(1), 117-127. Retrieved from DOI: 10.1097/HJH.0000000000002985
- Penantian, R. M., Antariato, R. D., & Hardiany, N. S. (2023). Effect of Calorie Restriction on the Expression of Sirtuin1 as an Antiaging Biomarker. *Makara Journal of Science*, 27(3), 3. Retrieved from <https://scholarhub.ui.ac.id/science/vol27/iss3/3>
- Maiese, K. (2021). Sirtuins in metabolic disease: innovative therapeutic strategies with SIRT1, AMPK, mTOR, and nicotinamide. In *Sirtuin Biology in Cancer and Metabolic Disease* (pp. 3-23). Academic Press. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822467-0.00006-1>
- Manolis, A. J., et al. (2020). Hypertension: A silent killer. *Journal of Clinical Hypertension*, 22(1), 13–21. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2357344>
- Meiyanti, M., Margo, E., Chudri, J., & Faradilla, M. A. (2023). Factors associated with plasma malondialdehyde levels in people over 40 years. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 13(7), 52-56. Retrieved from DOI 10.22270/jddt.v13i7.6142
- Mulia, E. P. B., & Prajitno, S. (2020, February). Neglected cases of hypertension in rural Indonesia: A cross-sectional study of prevalence and risk factors on adult population. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 441, No. 1, p. 012167). IOP Publishing. Retrieved from DOI 10.1088/1755-1315/441/1/012167
- Negre-Salvayre, A., Swiader, A., Salvayre, R., & Guerby, P. (2022). Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia. *Archives of biochemistry and biophysics*, 730, 109416. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109416>
- Teixeira, F. C., et al. (2020). Sirtuins: Regulatory proteins in health and disease. *Journal of Molecular Medicine*, 98(9), 833–844. Retrieved from doi: 10.3390/ijms22020630
- Ren, C. Z., Wu, Z. T., Wang, W., Tan, X., Yang, Y. H., Wang, Y. K., Li, M. L., & Wang, W. Z. (2022). SIRT1 exerts anti-hypertensive effect via FOXO1 activation in the rostral ventrolateral medulla. *Free radical biology & medicine*, 188, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.003>
- Sazdova, I., Hadzi-Petrushev, N., Keremidarska-Markova, M., Stojchevski, R., Sopi, R., Shileiko, S., ... & Mladenov, M. (2024). SIRT-Associated Attenuation of Cellular Senescence in Vascular Wall.

Mechanisms of Ageing and Development, 111943. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.mad.2024.111943>

Shahgaldi, S., & Kahmini, F. R. (2021). A comprehensive review of Sirtuins: With a major focus on redox homeostasis and metabolism. *Life Sciences*, 282, 119803. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119803>

Singh, S., & Ubaid, M. (2020). Oxidative stress and inflammation in hypertension. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 21(12), 641–648. Retrieved from doi: 10.3390/antiox11010172

Sun, H., Li, D., Wei, C., Liu, L., Xin, Z., Gao, H., & Gao, R. (2024). The relationship between SIRT1 and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1465849. Retrieved from DOI: 10.3389/fimmu.2024.1465849

Touyz, R. M., Rios, F. J., Alves-Lopes, R., Neves, K. B., Camargo, L. L., & Montezano, A. C. (2020). Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. *Canadian journal of cardiology*, 36(5), 659-670. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.081>

Wan, X., & Garg, N. J. (2021). Sirtuin control of mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in chagas disease models. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 693051. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.693051>

Wu, Q. J., Zhang, T. N., Chen, H. H., Yu, X. F., Lv, J. L., Liu, Y. Y., ... & Zhao, Y. H. (2022). The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 402. Retrieved from DOI: 10.1038/s41392-022-01257-8

Yang, X., et al. (2022). Sirt1/NF kB/MAPK signaling pathway regulates blood pressure and cardiac hypertrophy. *American Journal of Hypertension*, 35(5), 432–441. Retrieved from DOI: [10.1016/j.biopha.2016.11.011](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.011)

Yohana, Y., Faradilla, M. A., Meiyanti, M., Hartanti, M. D., Margo, E., & Anastasya, K. S. (2024). mRNA Relative Expression Catalase in Hypertension. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(2), 1821- 1827. Retrieved from DOI: <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.12825>

Zhang, W., Huang, Q., Zeng, Z., Wu, J., Zhang, Y., & Chen, Z. (2017). Sirt1 inhibits oxidative stress in vascular endothelial cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017(1), 7543973. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2017/7543973>

...

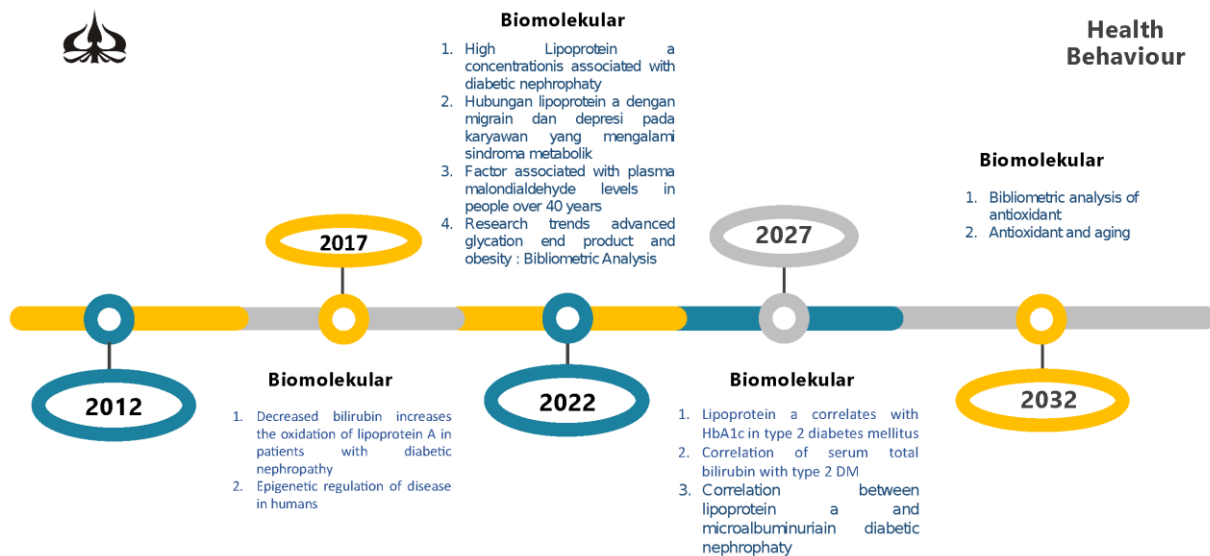


LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN



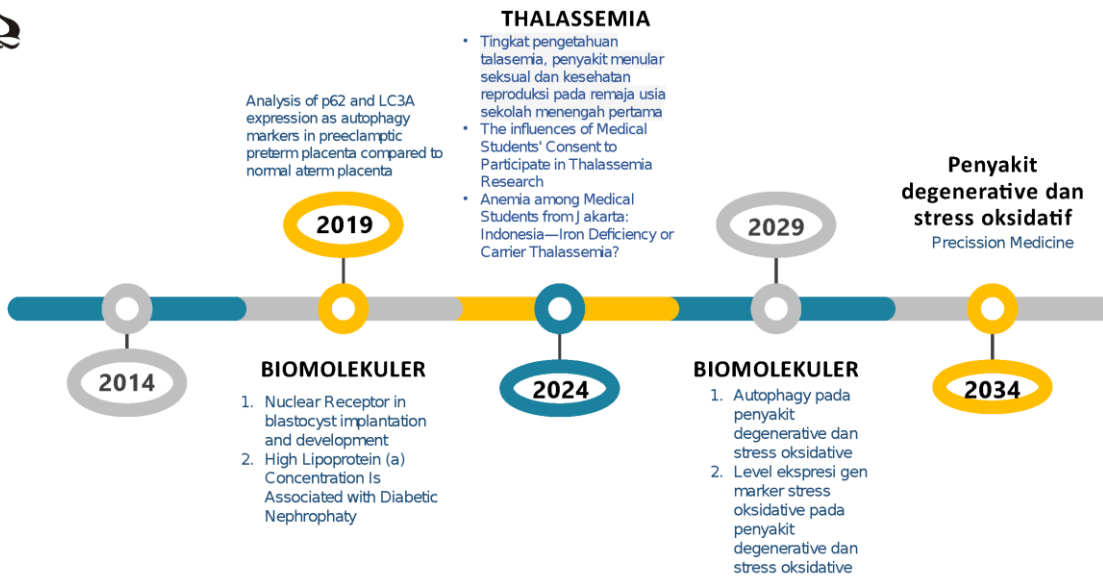
ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

<Yohana>, <3608>, <0330108402>



RESEARCH ROAD MAP

Meutia Atika Faradilla, 3843, 0314108607



ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

<Endrico>, <3659>, <0303058803>



ROAD MAP PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

<Kurniasari>, <3376>, <0319038308>

LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN

LUARAN 1 :

Kategori Luaran : Artikel Ilmiah

Status : Sedang Direview

Jenis Publikasi Jurnal : Jurnal Nasional Terakreditasi

Nama Jurnal : JP BIO (Jurnal Pendidikan Biologi)

ISSN :

EISSN : 2580-802X

Lembaga Pengindek : SINTA

Url Jurnal : <https://jurnal.stkipppersada.ac.id/jurnal/index.php/JBIO/index>

Judul Artikel : Gene expression of Sirtuin-1 in adult with hypertension

Penulis (Tim Peneliti) :

1. dr. Yohana, M.Biomed. (Corresponding Author)
2. dr. Meutia Atika Faradila, M.Biomed. (Other Author)
3. dr. Endrico Xavierees, M.Biomed (Other Author)
4. dr. Kurniasari, M.Biomed. (Other Author)

LUARAN 2 :

Kategori Luaran : Hak Kekayaan Intelektual

Status : Tercatat/Tersedia

Jenis HKI : Hak Cipta

Nama HKI : Gambaran Ct Value Sirtuin-1 Pada Kelompok Hipertensi Usia 50-60 Tahun

No. Pendaftaran : EC00202511861

Tanggal Pendaftaran : 2025-01-24

No. Pencatatan : 000851224

Penulis (Tim Peneliti) :

1. dr. Yohana, M.Biomed.
2. dr. Meutia Atika Faradila, M.Biomed.
3. dr. Endrico Xavierees, M.Biomed
4. dr. Kurniasari, M.Biomed.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.5. Waktu dan Tempat Penelitian

3.6. Metode Penelitian

3.7. Metode Analisis

3.8. Indikator Capaian Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

DAFTAR PUSTAKA

...

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN

LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN