

# Polimorfisme Gen Cyclooxygenase-2 dan Prevalensi Hipertensi Masyarakat Indonesia

Yuda Nabella Prameswari<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biologi Medis, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Jl. Raya Jkt Km 4 Pakupatan, Cipocok Jaya, Kota Serang, Banten, Indonesia.

Penulis untuk Korespondensi/Email: [yuda.nabella@untirta.ac.id](mailto:yuda.nabella@untirta.ac.id)

**Abstract** - Hypertension is a major risk factor for cardiovascular diseases, leading to serious health complications. Genetic polymorphisms in the COX-2 gene, especially the rs689466 variant, are associated with increased cardiovascular risk, but its link to hypertension in the Indonesian population remains limited. This study investigates the relationship between COX-2 rs689466 polymorphism and hypertension in Indonesia, using a cross-sectional design with 200 samples (100 hypertensive patients and 100 healthy individuals). DNA was isolated from whole blood using the salting-out method, and the COX-2 rs689466 polymorphism was analyzed by PCR-RFLP. Statistical analysis was performed using the Chi-square and Mann-Whitney tests. The results showed a significant association between the COX-2 rs689466 polymorphism and hypertension ( $p < 0.001$ ), with the AA genotype carrying a higher risk ( $p < 0.001$ , OR=8.609) compared to individuals with the GG or AG genotypes. Smoking exacerbated this association, with smokers being more likely to carry the AA genotype and have an increased risk of hypertension ( $p < 0.001$ , OR=6.091). This study highlights the role of COX-2 rs689466, particularly the AA genotype, in increasing hypertension risk in Indonesia, with smoking further worsening vascular inflammation and resistance, contributing to hypertension development.

**Abstrak** - Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan serius. Polimorfisme genetik pada gen COX-2, khususnya varian rs689466, telah diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskular, namun hubungan antara polimorfisme ini dengan hipertensi pada populasi Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme genetik COX-2 rs689466 dengan kejadian hipertensi di Indonesia. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* pada 200 sampel (100 penderita hipertensi dan 100 individu sehat). DNA diisolasi dari *whole blood* menggunakan metode *salting out* dan genotip polimorfisme COX-2 rs689466 dianalisis dengan metode *PCR-RFLP*. Analisis statistik dilakukan dengan uji *Chi-square* dan *Mann-Whitney*. Hasil menunjukkan hubungan signifikan antara polimorfisme COX-2 rs689466 dan hipertensi ( $p < 0,001$ ), dengan genotip AA memiliki risiko lebih tinggi ( $p < 0,001$ , OR=8,609), dibandingkan dengan individu yang memiliki genotip GG atau AG. Kebiasaan merokok memperburuk hubungan ini, dengan individu yang merokok lebih cenderung memiliki genotip AA dan meningkatkan risiko hipertensi ( $p < 0,001$ , OR=6,091). Penelitian ini menunjukkan bahwa varian genetik COX-2 rs689466, khususnya genotip AA, berperan dalam peningkatan risiko hipertensi pada populasi Indonesia. Peningkatan ekspresi COX-2 pada individu dengan genotip AA dan kebiasaan merokok dapat memperburuk proses inflamasi vaskular dan meningkatkan resistensi pembuluh darah, yang berkontribusi pada perkembangan hipertensi.

**Keywords** - Cyclooxygenase-2 (COX-2), Hypertension, Polymorphism, Smoking, Rs689466.

## PENDAHULUAN

Hipertensi, atau tekanan darah tinggi, merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang dapat

memicu berbagai penyakit kardiovaskular serius, seperti stroke, serangan jantung dan gagal ginjal [1]. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2023, diperkirakan sekitar 1,28

miliar orang dewasa berusia 30 hingga 79 tahun di seluruh dunia menderita hipertensi [2]. Sebagian besar dari penderita (2/3 kasus) tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Hipertensi menjadi salah satu penyebab utama kematian dini secara global, dampaknya sangat signifikan terhadap kesehatan masyarakat di berbagai negara [1].

Di Indonesia, prevalensi hipertensi juga menunjukkan angka yang cukup tinggi [3]. Data dari berbagai survei kesehatan menunjukkan bahwa hipertensi menjadi salah satu faktor utama yang berkontribusi pada peningkatan penyakit tidak menular di negara ini [3]. Kondisi ini semakin diperburuk oleh faktor-faktor seperti pola hidup tidak sehat, tingkat stres yang tinggi serta kurangnya kesadaran masyarakat mengenai pentingnya deteksi dini dan pengelolaan hipertensi secara efektif [4].

Merespons masalah kesehatan global ini, sasaran global untuk penyakit tidak menular telah ditetapkan, yaitu mengurangi prevalensi hipertensi sebesar 33% antara tahun 2010 dan 2030 [5]. Meskipun berbagai intervensi kesehatan masyarakat telah dilaksanakan, prevalensi hipertensi tetap tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa selain faktor lingkungan dan gaya hidup [3], faktor genetik juga berperan penting dalam perkembangan hipertensi [6]. Faktor genetik ini sering kali menjadi determinan yang sulit dikendalikan, namun dapat memberikan wawasan yang sangat berharga dalam pemahaman lebih mendalam mengenai patogenesis hipertensi serta pengembangan strategi pencegahan yang lebih efektif [6].

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah (BP)  $\geq 140/90$  mm Hg pada individu dewasa [2], namun laporan terbaru dari *American Heart Association* dan *American College of Cardiology* telah memperbarui kriteria ini menjadi BP  $\geq 130/80$  mm Hg [7]. Patogenesis hipertensi dapat bervariasi antar individu, meskipun peningkatan resistensi vaskular sering ditemukan pada sebagian besar kasus [8], mekanisme molekuler yang mengatur regulasi genetik dan epigenetik tekanan darah masih belum dipahami sepenuhnya [8].

Cyclooxygenase-2 (COX-2) -1195G/A (rs689466) adalah polimorfisme genetik yang terletak pada posisi -1195 dalam promotor gen COX-2, yang dapat memengaruhi ekspresi enzim COX-2. Enzim COX-2 berperan penting dalam sintesis prostaglandin, yang berfungsi sebagai mediator utama dalam proses peradangan serta pengaturan tekanan darah. Pada kondisi hipertensi, peradangan kronis dapat

meningkatkan ekspresi COX-2, yang kemudian meningkatkan produksi prostaglandin [9]. Prostaglandin ini memodulasi pembuluh darah dengan menyebabkan vasokonstriksi atau vasodilatasi yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Polimorfisme rs689466 dapat memengaruhi kadar ekspresi COX-2 dalam tubuh dengan memodifikasi aktivitas promotor COX-2 [10]. Varian G/A pada posisi -1195 dapat meningkatkan atau menurunkan ekspresi enzim yang selanjutnya memengaruhi respons inflamasi [10]. Pada individu dengan varian yang meningkatkan ekspresi COX-2, kadar prostaglandin yang lebih tinggi dapat memperburuk hipertensi melalui mekanisme seperti vasokonstriksi pembuluh darah, retensi natrium oleh ginjal serta peningkatan sensitivitas terhadap faktor-faktor yang dapat meningkatkan tekanan darah [9].

Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa penghambatan spesifik COX-2 pada model tikus *Sprague-Dawley* menyebabkan peningkatan retensi natrium dan peningkatan sensitivitas terhadap hipertensi yang dipicu oleh konsumsi garam, yang mengindikasikan bahwa COX-2 berperan dalam mengatur dampak peradangan terhadap regulasi tekanan darah [11]. Pada manusia, terutama pada individu yang membawa varian genetik seperti 1195G/A (rs689466), peningkatan ekspresi COX-2 dapat berkontribusi pada perkembangan hipertensi, khususnya yang berkaitan dengan faktor inflamasi dan stres oksidatif yang keduanya berperan penting dalam patogenesis hipertensi [10].

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan distribusi genotip dan alel dari polimorfisme genetik COX-2 rs689466 antara kelompok normotensi (normal) dan kelompok penderita hipertensi pada populasi Indonesia. Melalui analisis ini, penelitian diharapkan dapat mengidentifikasi potensi pengaruh faktor genetik, khususnya variasi pada gen COX-2 rs689466, terhadap kejadian hipertensi dalam sampel yang diteliti. Lebih lanjut, penelitian ini juga bertujuan untuk mengungkap kontribusi signifikan dari variasi genetik COX-2 terhadap peningkatan risiko hipertensi, baik melalui distribusi frekuensi genotip maupun varian alel. Dengan demikian, hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme genetik yang terlibat dalam patogenesis hipertensi pada populasi Indonesia, serta menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan strategi pencegahan maupun terapi hipertensi yang lebih spesifik dan berbasis bukti genetik.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*, melibatkan 200 sampel yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu 100 individu dengan kondisi normal dan 100 individu dengan hipertensi. Jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Slovin dengan *margin of error* sebesar 10%, sehingga diperoleh minimal 100 sampel per kelompok. *Margin of error* sebesar 10% dipilih dengan mempertimbangkan keterbatasan sumber daya serta untuk memperoleh estimasi yang tetap dapat diterima pada studi eksploratif awal, khususnya pada populasi terbatas seperti donor darah aktif. Sampel diperoleh dari *whole blood* donor darah di Palang Merah Indonesia, Jakarta Pusat, periode Juni hingga Desember 2022, rentang usia responden 31–60 tahun. Kriteria inklusi untuk kelompok normal meliputi individu dengan tekanan darah sistolik 100–120 mmHg dan diastolik 60–80 mmHg, tidak mengonsumsi obat antihipertensi maupun obat saraf lainnya serta tidak memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga minimal satu generasi di atasnya. Sementara itu, kriteria inklusi kelompok kasus mencakup individu dengan tekanan darah  $\geq 130/80$  mmHg. Kriteria eksklusi untuk kedua kelompok meliputi riwayat penyakit kardiovaskular lain (seperti stroke atau gagal jantung), penyakit kronis yang dapat memengaruhi tekanan darah (seperti penyakit ginjal kronis atau diabetes melitus), kondisi kehamilan atau menyusui, ketidaksediaan untuk menandatangani *informed consent* serta data atau sampel biologis yang rusak maupun tidak memadai untuk analisis genetik.

Penelitian telah mendapat persetujuan dari Komite Etika Penelitian Kedokteran Universitas Indonesia (No. KET-689/UN2.F1/ETIK/PPM. 00.02/2022). Semua peserta menerima penjelasan mengenai tujuan penelitian dan peran mereka dalam kelompok kontrol normal atau kelompok kasus. *Informed consent* diperoleh dan ditandatangani setiap peserta yang setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian.

Isolasi DNA dari *whole blood* dilakukan dengan metode *salting-out*. Proses dimulai dengan melisis sel darah merah menggunakan *red blood cell lysis solution* (RBCs), lalu melisis sel darah putih dengan *nuclei lysis solution* (NLS). Selanjutnya protein presipitasi menggunakan *protein precipitation solution* (PPS) yang mengandung amonium asetat 5 M untuk pengendapan protein. DNA genom yang terpisah

disimpan dalam larutan rehidrasi yang mengandung Tris HCl 1 M, EDTA 0,5 M dan SDS 10%.

Analisis genotip menggunakan Metode PCR *Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) diterapkan untuk mendeteksi variasi panjang fragmen DNA yang dihasilkan dari pemotongan oleh enzim restriksi. Dalam konteks ini, metode PCR-RFLP digunakan untuk menentukan polimorfisme pada gen COX-2. Reaksi PCR dilakukan dalam sistem campuran reaksi dengan volume 50  $\mu$ l, yang mengandung 2,5 U Taq polymerase dan 1  $\mu$ l DNA cetakan dengan konsentrasi 150 ng/ml. Genotip COX-2 rs689466 ditentukan menggunakan primer spesifik yang tertera pada tabel 1.

Program siklus PCR yang digunakan adalah sebagai berikut, denaturasi awal pada suhu 96°C selama 5 menit, diikuti dengan 30 siklus yang mencakup suhu 94°C selama 1 menit, 59°C selama 30 detik dan 72°C selama 30 detik, dengan ekstensi akhir pada suhu 72°C selama 6 menit. Produk PCR COX-2 yang berukuran 273 bp kemudian dicerna dengan enzim PvuII, menghasilkan fragmen 220 bp dan 53 bp untuk alel rs689466 (produk restriksi: AA, 273 bp; GG, 220 bp + 53 bp; GA, 220 bp + 53 bp + 273 bp) [11]. Molekul DNA yang telah diamplifikasi kemudian dipisahkan berdasarkan ukuran menggunakan elektroforesis gel agarosa. Pita-pita (*bands*) yang terbentuk dari hasil elektroforesis diamati menggunakan *illuminator ultraviolet* (UV) pada *UV longlife TM Filter Spectroline* dan gambar hasil elektroforesis difoto dengan kamera untuk dokumentasi dan analisis lebih lanjut [12].

Analisis statistik dalam penelitian ini menggunakan uji *Chi-square* dan uji *Mann-Whitney* dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 27 untuk menguji hubungan antara variabel-variabel yang terlibat. Risiko yang terkait dengan faktor-faktor dalam penelitian dianalisis pada tingkat kepercayaan 95% *Confidence Interval* (CI), yang dihitung berdasarkan nilai *odds ratio* (OR). *Odds ratio* digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara faktor risiko genetik dan kejadian hipertensi [12], dengan fokus pada genotip dan alel COX-2 rs689466. Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi pengaruh faktor genetik terhadap kejadian hipertensi dalam sampel yang diteliti.

Tabel 1. Primer Spesifik untuk Analisis PCR-RFLP pada Polimorfisme COX-2 rs689466 [12]

COX-2 rs689466	Urutan Primer	Enzim Restriksi	Produk PCR
Forward	5'-CCCTGAGCACTACCCATGAT-3'	PvuII	AA: 273 bp
Reverse	5'-GCCTTCATAGGAGATACTGG-3'		GG: 220 pb, 53 bp
			AG: 273 bp, 220 pb, 53 bp

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengevaluasi hubungan antara variasi genetik COX-2 rs689466 dan hipertensi dengan menganalisis distribusi genotip dan alel pada populasi yang diteliti. Fokus analisis adalah pada perbedaan frekuensi genetik antara kelompok normal dan kasus untuk memahami peran polimorfisme dalam hipertensi. Pembahasan juga menginterpretasikan temuan berdasarkan bukti ilmiah yang ada dan mengeksplorasi implikasi genetik terhadap risiko hipertensi, khususnya dalam konteks populasi Indonesia. Pendekatan ini bertujuan untuk memperdalam pemahaman tentang faktor genetik dalam patogenesis hipertensi dan membuka peluang intervensi yang lebih terarah di masa depan.

Tabel 2 menunjukkan hubungan karakteristik sampel penelitian terhadap kejadian hipertensi menggunakan uji statistik *Chi-square*. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara variabel usia (nilai  $p < 0,001$ ) dan merokok (nilai  $p < 0,001$ ) terhadap kejadian hipertensi. Pada kelompok normal, usia 31–45 tahun menunjukkan frekuensi tertinggi, dengan jumlah sebanyak 82 orang (82%). Sementara itu, pada kelompok kasus hipertensi, usia 31–45 tahun juga mencatatkan frekuensi tertinggi, yakni sebanyak 55 orang (55%), dengan risiko terjadinya hipertensi 3,7 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Dalam kelompok normal, individu yang tidak merokok lebih banyak, yaitu sebanyak 67 orang

(67%), dibandingkan dengan yang merokok. Sebaliknya, pada kelompok kasus hipertensi, sebanyak 75 orang (75%) merokok, sedangkan jumlah individu yang tidak merokok lebih sedikit. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa individu yang merokok memiliki risiko hipertensi 6,09 kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang tidak merokok. Selain itu, hasil analisis statistik juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara variabel jenis kelamin dan kejadian hipertensi, dengan nilai  $p = 0,467$ .

Hipertensi adalah penyakit kronis yang sering ditemukan pada individu usia lanjut dan menjadi salah satu faktor risiko utama terhadap penyakit kardiovaskular [13]. Proses penuaan secara fisiologis menyebabkan penurunan fungsi sistem kardiovaskular, termasuk berkurangnya elastisitas pembuluh darah (arteri) serta penurunan curah jantung yaitu volume darah yang dipompa oleh jantung per menit. Kondisi ini berkontribusi pada peningkatan tekanan darah secara bertahap seiring bertambahnya usia [13]. Selain itu, penuaan juga memengaruhi mekanisme regulasi tekanan darah melalui perubahan fungsi saraf otonom dan keseimbangan hormonal, sehingga menyebabkan gangguan dalam mempertahankan tekanan darah yang optimal. Oleh karena itu, kelompok usia lanjut memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami hipertensi akibat berbagai perubahan fisiologis tersebut. Hasil penelitian sejalan dengan temuan dari studi-studi sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan signifikan antara usia dan hipertensi [13].

Tabel 2. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Status Merokok terhadap Kejadian Hipertensi pada Sampel Penelitian

Variabel	Normal		Kasus		Nilai $p$	OR (CI 95%)
	n	%	n	%		
<b>Usia</b>						
31-45 tahun	82	82	55	55	<0,001	3,727 (1,956 – 7,101)
46-60 tahun	18	18	45	45		
<b>Jenis Kelamin</b>					0,467	0,809 (0,458 – 1,432)
Laki-laki	41	41	36	36		
Perempuan	59	59	64	64		
<b>Merokok</b>					<0,001	6,091 (3,292 – 11,270)
Tidak	67	67	25	25		
Ya	33	33	75	75		

Dengan kata lain, semakin bertambah usia seseorang, semakin besar peluang untuk mengalami hipertensi. Namun, yang menarik dalam penelitian ini adalah temuan bahwa kelompok usia 31-45 tahun justru memiliki risiko kejadian hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia 46-60 tahun. Fenomena ini menimbulkan pertanyaan lanjutan mengenai mekanisme biologis dan faktor risiko lain yang mungkin berperan pada peningkatan risiko hipertensi pada usia yang lebih muda, yang sampai saat ini belum sepenuhnya dipahami dan membutuhkan penelitian lebih mendalam [14].

Beberapa penjelasan potensial untuk fenomena ini antara lain adalah bahwa hipertensi secara umum diakui sebagai penyakit kompleks yang dipengaruhi oleh kombinasi predisposisi genetik dan paparan faktor lingkungan [15]. Bukti yang ada menunjukkan bahwa hipertensi yang berkembang pada usia dini cenderung lebih dipengaruhi oleh faktor herediter [14]. Berdasarkan analisis multigenerasi dalam *Framingham Heart Study*, peneliti menemukan bahwa hipertensi pada generasi yang lebih tua, seperti pada kakek-nenek, meningkatkan risiko hipertensi pada cucu, meskipun telah disesuaikan dengan faktor hipertensi pada orang tua serta faktor gaya hidup lainnya [16].

Temuan dari Konsorsium Internasional untuk studi *Blood Pressure Genome-Wide Association* dan studi *Coronary Artery Disease Genome-Wide Replication and Meta-Analysis* (CARDIoGRAM) juga menunjukkan bahwa skor risiko genetik yang didasarkan pada *Single Nucleotide Polymorphisms* yang terkait dengan hipertensi berhubungan dengan kondisi-kondisi, seperti hipertrofi ventrikel kiri, stroke dan penyakit arteri koroner [16]. Berdasarkan temuan tersebut dapat disimpulkan bahwa individu yang mengalami hipertensi pada usia lebih muda berpotensi memiliki faktor genetik yang meningkatkan kerentanan terhadap hipertensi. Perbedaan penting antara penelitian ini dan penelitian-penelitian sebelumnya terdapat dalam hal klasifikasi hipertensi.

Penelitian-penelitian terdahulu menyoroti bahwa hipertensi stadium 3 merupakan bentuk hipertensi yang paling berat dan memiliki hubungan yang lebih kuat dengan peningkatan risiko kematian kardiovaskular pada populasi lanjut usia dibandingkan dengan hipertensi stadium 1 dan 2 [13]. Penemuan tersebut lebih terlihat pada pasien hipertensi lansia, peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi pada stadium 3 secara signifikan meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi

fatal, baik yang terkait dengan penyakit jantung atau penyebab kematian lainnya [13].

Tekanan darah memiliki sifat dimorfik seksual yang berarti prevalensinya dapat bervariasi secara signifikan antara pria dan wanita sepanjang rentang hidup. Oleh karena itu, faktor gender dapat memainkan peran penting dalam perkembangan hipertensi [17]. Dalam penelitian ini, ditemukan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan penelitian sebelumnya [17]. Dalam kohort INTERHEART, tekanan darah tercatat sebagai faktor risiko yang lebih kuat untuk hipertensi pada wanita dibandingkan dengan pria. Hal ini disebabkan oleh fluktuasi komponen sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS), seperti renin plasma, sepanjang siklus menstruasi pada wanita, yang merupakan respons terhadap perubahan kadar estradiol [17].

Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa aktivasi reseptor estrogen  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) pada sel juxtaglomerular ginjal serta pengikatan elemen respons estrogen nuklir pada sel-sel sangat penting untuk memastikan ekspresi renin basal yang memadai [18]. Proses ini menunjukkan bahwa pada wanita, sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS) dipengaruhi secara signifikan oleh status estrogen yang berfluktuasi sepanjang kehidupan reproduktif mereka [18]. Fluktuasi kadar estrogen berkaitan dengan peningkatan ekspresi reseptor AT2R pada ginjal, hal ini menandakan bahwa pengaturan tekanan darah terjadi melalui mekanisme ginjal yang dimediasi oleh reseptor AT2R [18]. Sebagai akibatnya, penuaan dan paparan estrogen menjadi faktor pengatur utama dalam proses pengaturan tekanan darah, terutama melalui jalur depresor RAAS [17].

Penurunan kadar estrogen yang terjadi pada wanita, terutama setelah menopause dapat mengganggu keseimbangan dalam sistem sehingga berujung pada peningkatan kerentanannya terhadap hipertensi. Oleh karena itu, paparan estrogen sepanjang fase reproduktif, bersama dengan proses penuaan, memainkan peran yang sangat penting dalam perkembangan hipertensi pada wanita *pascamenopause* dan penurunan kadar estrogen memperburuk risiko hipertensi [17].

Prevalensi hipertensi yang tinggi di Indonesia menjadi hambatan dalam pencapaian *Sustainable Development Goals* (SDGs) yang ditetapkan oleh Perserikatan Bangsa-Bangsa, khususnya SDG target 3.a untuk mengurangi 33% kematian mendadak akibat penyakit tidak menular pada tahun 2030 [19].

Oleh karena itu, faktor-faktor risiko yang dapat mempengaruhi hipertensi, seperti penggunaan tembakau oleh perokok, perlu segera ditangani [19]. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian hipertensi. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa merokok merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan tekanan darah [20].

Merokok dapat menyebabkan hipertensi melalui berbagai mekanisme biologis. Stres oksidatif yang ditimbulkan oleh asap rokok dapat merusak sel-sel dan jaringan tubuh serta mengganggu fungsi endotelium yaitu lapisan dalam pembuluh darah. Kerusakan ini dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan peningkatan resistensi perifer dan berkontribusi pada terjadinya hipertensi [20]. Selain itu, nikotin dalam rokok dapat memengaruhi sistem saraf simpatik, memicu respons "*fight or flight*" yang menyebabkan peningkatan denyut jantung, penyempitan pembuluh darah dan kenaikan tekanan darah [21].

Polimorfisme rs689466 yang ditemukan pada gen COX-2 mencakup alel A dan G. Tahap pertama dalam penelitian ini adalah melakukan penghitungan frekuensi genotip berdasarkan hasil yang diperoleh dari pemeriksaan PCR-RFLP. Selanjutnya, dilakukan penghitungan frekuensi alel dengan menggunakan frekuensi genotip dan uji statistik *Chi-square*. Hasil perhitungan tersebut menghasilkan frekuensi genotip dan alel yang ditampilkan pada tabel 3.

Berdasarkan tabel 3, dapat disimpulkan bahwa frekuensi genotip AA pada COX-2 rs689466 lebih tinggi pada kelompok kasus hipertensi, dengan jumlah sebanyak 54 individu (54%), dibandingkan

dengan kelompok normal. Sebaliknya, frekuensi genotip GG dan GA pada kelompok kasus lebih rendah dibandingkan dengan kelompok normal. Selain itu, persentase alel A pada COX-2 rs689466 dalam kelompok kasus lebih tinggi yaitu sebanyak 125 alel (62,5%), dibandingkan dengan alel G. Pada kelompok normal, persentase alel A lebih rendah, sedangkan alel G lebih dominan dengan jumlah mencapai 156 alel (78%).

*Odds ratio* dengan interval kepercayaan 95% dihitung untuk setiap kelompok guna mengetahui hubungan antara varian genetik COX-2 rs689466 dan risiko hipertensi pada kelompok kasus. Berdasarkan hasil uji *Chi-square*, ditemukan bahwa genotip AA pada gen COX-2 rs689466 memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian hipertensi (nilai  $p < 0,001$ ) dan nilai OR  $> 1$  yaitu 8,609. Hal ini menunjukkan bahwa individu dengan genotip AA memiliki risiko hipertensi yang lebih tinggi, yaitu 8,6 kali lebih besar, dengan CI 95% berkisar antara 4,190– 17,686, dibandingkan dengan individu yang memiliki genotip GA atau GG. Sebaliknya, genotip GG juga menunjukkan hubungan yang signifikan (nilai  $p < 0,001$ ), namun bersifat protektif terhadap risiko hipertensi, karena nilai OR  $< 1$ , yaitu 0,192.

Selain itu, alel A dan G pada gen COX-2 rs689466 juga menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap kejadian hipertensi, dengan nilai  $p < 0,001$ . Alel A memiliki nilai OR  $> 1$ , yaitu 5,909, yang mengindikasikan bahwa individu dengan alel A memiliki risiko hipertensi lebih tinggi, yaitu 5,9 kali lebih besar, dengan CI 95% antara 3,804 – 9,178, dibandingkan dengan alel G. Sebaliknya, alel G memiliki sifat protektif terhadap hipertensi, dengan nilai OR  $< 1$ , yaitu 0,169.

Tabel 3. Analisis Distribusi dan Hubungan Genotip serta Alel COX-2 rs689466 dengan Hipertensi antara Kelompok Normal dan Kasus

COX-2 rs689466	Normal		Kasus		Nilai <i>p</i>	OR (CI 95%)
	n	%	n	%		
<b>Genotip</b>						
Homozigot GG	68	68	29	29	<0,001	0,192 (0,105 – 0,351)
Heterozigot G/A	20	20	17	17	0,585	0,819 (0,400 – 1,676)
Homozigot AA	12	12	54	54	<0,001	8,609 (4,190 – 17,686)
<b>Alel</b>						
G	156	78	75	37,5	<0,001	0,169 (0,109 – 0,263)
A	44	22	125	62,5	<0,001	5,909 (3,804 – 9,178)

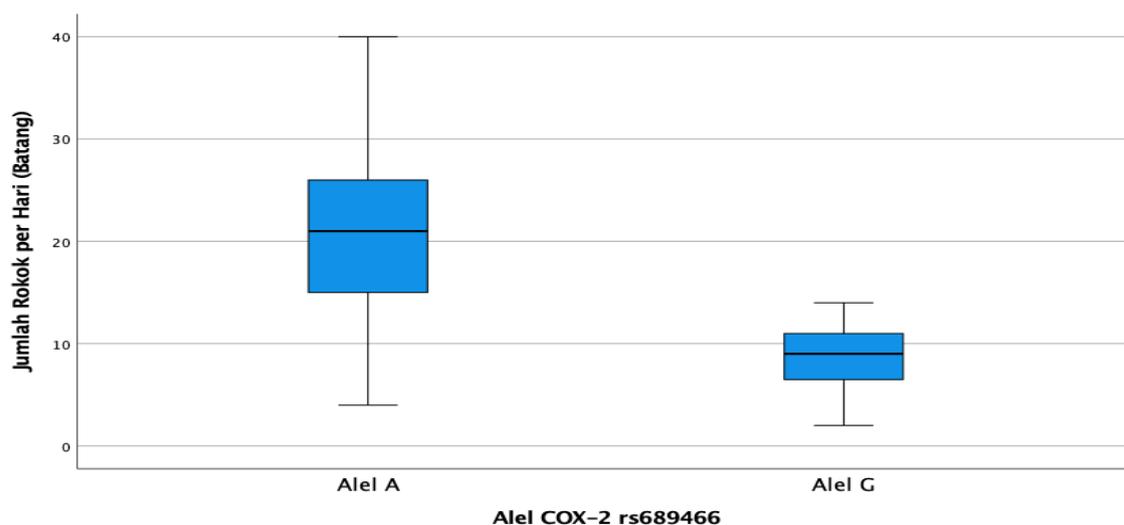
Dalam penelitian ini varian genetik COX-2 rs689466, terutama pada genotip AA dan alel A, ditemukan memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan risiko hipertensi. Individu yang memiliki genotip AA menunjukkan risiko hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki genotip GG yang justru menunjukkan efek protektif terhadap hipertensi. Selain itu, alel A pada gen COX-2 rs689466 juga terbukti meningkatkan risiko terjadinya hipertensi, sementara alel G berperan sebagai faktor protektif. Penelitian ini juga mengungkapkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah rokok yang dihisap per hari dengan keberadaan alel A dan G pada gen COX-2 rs689466 memengaruhi kejadian hipertensi. Individu yang merokok lebih cenderung memiliki alel A yang berkaitan dengan peningkatan risiko hipertensi, dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok.

Belum ada penelitian yang secara langsung mengkaji hubungan antara varian genetik COX-2 rs689466 dengan kejadian hipertensi, namun penelitian sebelumnya terkait dengan varian genetik ini menunjukkan bahwa pada gen COX-2 rs689466, individu dengan genotip AA memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap aterosklerosis arteri besar dan oklusi pembuluh darah kecil yang dapat berkontribusi pada terjadinya stroke iskemik [22]. Tipe COX-2 yang terinduksi hanya diekspresikan secara tinggi ketika sel dipengaruhi oleh berbagai faktor dan berperan dalam proses patologis, seperti inflamasi atau tumor. Faktor-faktor seperti onkogen, sitokin, faktor pertumbuhan, endotoksin dan karsinogen mengkatalisis pembentukan prostaglandin E2 (PGE2) [22]. Berdasarkan peran fisiologis ini, dapat diasumsikan bahwa mutasi pada gen COX-2 berpotensi berhubungan dengan kerentanan terhadap stroke iskemik. Selain itu, penelitian GWAS dan studi terkait lainnya juga mengungkapkan bahwa SNP rs689466 pada gen COX-2 dapat memengaruhi proses inflamasi dalam tubuh manusia dengan mengatur ekspresi produknya, seperti prostaglandin yang berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik secara kronis di dalam dinding arteri besar [22]. Proses ini dapat

menyebabkan oklusi pada pembuluh darah besar maupun kecil dan dapat mengganggu aliran darah di pembuluh darah kecil [22].

Varian genetik COX-2 berperan penting dalam pengaturan proses inflamasi yang dapat meningkatkan risiko hipertensi melalui beberapa mekanisme biologis yang terhubung [23]. COX-2 adalah enzim yang mengkatalisis produksi prostaglandin, khususnya PGE2, yang terlibat dalam regulasi berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk inflamasi vaskular [23]. Ketika ekspresi COX-2 meningkat pada individu dengan varian genetik tertentu, seperti SNP rs689466, produksi PGE2 juga meningkat [23]. PGE2 berperan dalam merangsang peradangan dan vasokonstriksi, serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang dapat memperburuk kondisi seperti aterosklerosis [7]. Peningkatan kadar PGE2 ini mendorong pembentukan plak aterosklerotik dalam arteri besar yang mengarah pada penyempitan pembuluh darah dan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer. Kondisi ini menyebabkan gangguan aliran darah dengan meningkatkan tekanan darah [7].

Selain itu, peningkatan aktivitas COX-2 juga berkontribusi pada kerusakan fungsi endotelium, lapisan dalam pembuluh darah yang penting untuk menjaga kelancaran aliran darah [24]. Kerusakan endotelium sering dipicu oleh peradangan kronis, mengurangi kemampuan pelebaran pembuluh darah secara normal yang meningkatkan kekakuan pembuluh darah. Pembuluh darah yang lebih kaku ini meningkatkan beban kerja pada jantung dan memperburuk hipertensi karena jantung harus bekerja lebih keras untuk memompa darah melalui pembuluh yang lebih sempit dan kaku [25]. Proses inflamasi yang dipicu oleh COX-2 ini tidak hanya memengaruhi pembuluh darah besar, tetapi juga berperan dalam oklusi pembuluh darah kecil yang mengganggu aliran darah dan memperburuk kondisi hipertensi serta meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular lainnya seperti stroke iskemik [24].



Gambar 1. Perbedaan Jumlah Rokok yang Dihisap per Hari dengan Alel Gen COX-2 rs689466 pada Kelompok Kasus

Hasil penelitian yang ditampilkan pada gambar 1, menggunakan uji Mann-Whitney, menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (nilai  $p < 0,001$ ) antara jumlah rokok yang dihisap per hari dengan alel A dan G pada gen COX-2 rs689466 terhadap kejadian hipertensi. Kelompok kasus hipertensi terdiri dari 75 perokok dan setiap individu membawa 2 alel yang berarti total ada 150 alel COX-2 rs689466, yang sebelumnya tidak diketahui. Setelah dilakukan analisis, diperoleh hasil bahwa 67 orang memiliki total 134 alel A dengan nilai *mean rank* 82,39, sedangkan 8 orang memiliki 16 alel G dengan nilai *mean rank* 17,78.

Merokok diketahui dapat meningkatkan ekspresi COX-2 melalui mekanisme stres oksidatif yang diinduksi oleh bahan kimia berbahaya dalam asap rokok [26]. Paparan terhadap komponen-komponen rokok tersebut mengaktifkan jalur inflamasi dan oksidatif yang meningkatkan produksi prostaglandin, termasuk PGE2 [25]. PGE2 memainkan peran utama dalam memperburuk peradangan vaskular dan menyebabkan vasokonstriksi yang berkontribusi pada penyempitan pembuluh darah [25]. Pada individu dengan genotip AA memiliki kecenderungan untuk mengekspresikan COX-2 pada tingkat yang lebih tinggi, paparan merokok dapat memperburuk efek tersebut, sehingga meningkatkan respons inflamasi dan resistensi pembuluh darah [12].

Temuan ini menunjukkan adanya interaksi antara faktor genetik dengan lingkungan, merokok memperkuat efek dari predisposisi genetik (varian COX-2 rs689466). Dominasi alel A pada kelompok perokok dengan hipertensi menegaskan bahwa varian ini berperan dalam meningkatkan kerentanan

vaskular ketika terpapar stres oksidatif dari rokok. Sebaliknya, individu dengan alel G tampaknya memiliki tingkat perlindungan relatif, hal ini ditunjukkan oleh nilai *mean rank* yang lebih rendah. Dengan demikian, individu perokok dengan genotip AA memiliki risiko hipertensi lebih tinggi, karena paparan berulang terhadap zat-zat berbahaya dalam rokok memperburuk inflamasi dan kerusakan vaskular yang dipicu oleh varian genetik [27].

Berdasarkan perspektif klinis, temuan ini menegaskan pentingnya skrining genetik pada populasi berisiko guna mengidentifikasi individu yang lebih rentan terhadap dampak merokok pada tekanan darah [21]. Selain itu, strategi pencegahan hipertensi sebaiknya tidak hanya berfokus pada modifikasi gaya hidup seperti berhenti merokok, tetapi juga mempertimbangkan faktor genetik yang dapat memperberat respons biologis terhadap paparan tersebut [28]. Dengan demikian, integrasi antara informasi genetik dan intervensi kesehatan masyarakat dapat menjadi langkah yang lebih efektif dalam mengurangi beban hipertensi terkait merokok.

## KESIMPULAN

Penelitian ini secara empiris membuktikan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme genetik COX-2 rs689466 dengan kejadian hipertensi pada populasi Indonesia. Analisis menunjukkan bahwa subjek dengan genotip AA maupun pembawa alel A memiliki risiko lebih tinggi mengalami hipertensi yang diduga melalui mekanisme peningkatan resistensi vaskular pada pembuluh darah besar akibat pembentukan plak aterosklerotik

serta gangguan fungsi dan kekakuan pada pembuluh darah kecil. Sebaliknya, genotip GG dan alel G memberikan efek protektif terhadap hipertensi. Dengan demikian, penelitian ini berhasil mencapai tujuannya untuk mengkaji hubungan polimorfisme COX-2 rs689466 dengan kejadian hipertensi serta memberikan kontribusi dalam memperkuat pemahaman aspek genetik pada patogenesis hipertensi di populasi lokal.

Penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar, cakupan wilayah yang lebih luas, serta mempertimbangkan faktor lingkungan dan interaksi antar gen sangat disarankan untuk meningkatkan validitas eksternal temuan serta menyajikan pemahaman yang lebih menyeluruh. Implikasi praktis dari temuan ini antara lain perlunya skrining genetik sebagai bagian dari deteksi dini kelompok berisiko tinggi, pemberian edukasi mengenai pola hidup sehat seperti pengendalian pola makan, aktivitas fisik dan manajemen stres pada kelompok rentan serta integrasi pendekatan *precision medicine* ke dalam kebijakan pencegahan dan pengendalian hipertensi di Indonesia. Rekomendasi kebijakan kesehatan mencakup pengembangan program berbasis komunitas yang menekankan intervensi promotif dan preventif serta dukungan terhadap penelitian translasi untuk menghubungkan hasil studi genetik dengan strategi terapi individual yang lebih efektif dan tepat sasaran.

## REFERENSI

- [1] D. Aune, W. Huang, J. Nie, Y. Wang "Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey," *Biomed. Res. Int.*, vol. 2021, no. 1, Jan. 2021. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/9376134>.
- [2] World Health Organization. *Hypertension Profile in the World*. Geneva: WHO, 2023, pp. 1–194.
- [3] Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. *Prevalensi, Dampak, serta Upaya Pengendalian Hipertensi & Diabetes di Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023, pp. 1–2. [Online]. Available: <https://drive.google.com/file/d/1RGiLjySxNy4gJLWG1gPTXs7QQRnkS--/view>.
- [4] World Health Organization. *WHO Hypertension Guidelines*. Geneva: WHO, 2024.
- [5] World Health Organization Regional Office for South-East Asia, *Background paper for the regional technical consultation on: Monitoring the health-related Sustainable Development Goals (SDGs)*. New Delhi, India: WHO-SEARO, Feb. 2017, pp. 1-10.
- [6] G. L. Bakris, M. J. Shan and L. J. Laffin. *Hypertension*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2024. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20210013961>.
- [7] P. K. Whelton, R. M. Carey, G. Mancina, R. Kreutz, J. D. Bundy, and B. Williams, "Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 80, no. 12, pp. 1192-201, Sep. 2022. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109722055930>.
- [8] J. Ma, and X. Chen, "Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension," *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, Oct. 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.1003852/full>.
- [9] Y. Wang, Q. Zhou, W. H. Gao, Y. Yan, C. Chu, C. Chen, *et al.*, "Association of plasma cyclooxygenase-2 levels and genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults," *J. Hypertens.*, vol. 38, no. 9, pp. 1745-1754, Sep. 2020. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000002473>.
- [10] K. N. Pandey. "Genetic and epigenetic mechanisms regulating blood pressure and kidney dysfunction," *Hypertension*, vol. 81, no. 7, pp. 1424-1437, Jul. 2024. [Online]. Available: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22072>.
- [11] T. Green, A. A. Gonzalez, K. D. Mitchell, and L. G. Navar, "The complex interplay between cyclooxygenase-2 and angiotensin II in regulating kidney function," *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 21, no. 1, pp. 7-14, Jan. 2012. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/00041552-201201000-00003>.

- [12] R. Sun, R. Tanino, X. Tong, M. Isomura, L. J. Chen, T. Hotta, *et al.*, "The association between cyclooxygenase-2 -1195g/a (rs689466) gene polymorphism and the clinicopathology of lung cancer in the Japanese population: A case-controlled study," *Front. Genet.*, vol. 13, Apr. 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.796444/full>.
- [13] J. Wu, X. Han, D. Sun, J. Zhang, J. Li, G. Qin, *et al.*, "Age-specific association of stage of hypertension at diagnosis with cardiovascular and all-cause mortality among elderly patients with hypertension: A cohort study," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 23, no. 1, pp. 270, May. 2023 [Online]. Available: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-023-03250-7>.
- [14] J. M. Nolde, T. Beaney, R. Carnagarin, G. S. Stergiou, N. R. Poulter, A. E. Schutte, *et al.*, "Age-related blood pressure gradients are associated with blood pressure control and global population outcomes," *Hypertension*, vol. 81, no. 10, pp. 2091-2100, Oct. 2024. [Online]. Available: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23406>.
- [15] The China PEACE Collaborative Group, "Association of age and blood pressure among 3.3 million adults: insights from China PEACE million persons project," *J Hypertens.*, vol. 39, no. 6, pp. 1143-1154, Jun. 2021. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000002793>.
- [16] C. Wang, Y. Yuan, M. Zheng, A. Pan, M. Wang, M. Zhao, *et al.*, "Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, no. 23, pp. 2921-2930, Jun. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720350221>.
- [17] P. J. Connelly, G. Currie, C. Delles, "Sex differences in the prevalence, outcomes and management of hypertension," *Curr Hypertens Rep.*, vol. 24, no. 6, pp. 185-192, Jun. 2022. [Online]. Available: <https://link.springer.com/10.1007/s11906-022-01183-8>.
- [18] A. B. Lauber, M. L. Muritano, "Estrogens: Two nuclear receptors, multiple possibilities," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 554, pp. 111710, Aug. 2022. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720722001587>.
- [19] D. Strategy, *Tobacco Control: What the Executive Branch*. United Nations, UNDP, pp. 4-5, 2025.
- [20] H. Andriani, R. I. Kosasih, S. Putri, and H. W. Kuo, "Effects of changes in smoking status on blood pressure among adult males and females in Indonesia: a 15-year population-based cohort study," *BMJ Open* [Internet]. vol. 10, no. 4, p. e038021, Apr. 30, 2020. [Online]. Available: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2020-038021>.
- [21] M. Jareebi, "The association between smoking behavior and the risk of hypertension: review of the observational and genetic evidence," *J. Multidiscip Healthc.* [Internet]. vol. 17, pp. 3265-3281, Jul. 2024. [Online]. Available: <https://www.dovepress.com/the-association-between-smoking-behavior-and-the-risk-of-hypertension-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>.
- [22] L. Zhao, J. Fang, M. Zhou, J. Zhou, L. Yu, N. Chen, *et al.*, "Interaction between COX-1 and COX-2 increases susceptibility to ischemic stroke in a Chinese population," *BMC Neurol.* [Internet]. vol. 19, no. 1, p. 291, Dec. 2019. [Online]. Available: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-019-1505-1>.
- [23] A. Kulesza, L. Paczek, and A. Burdzinska, "The Role of COX-2 and PGE2 in the Regulation of Immunomodulation and Other Functions of Mesenchymal Stromal Cells," *Biomedicines* [Internet]. vol. 11, no. 2, p. 445, Feb. 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/2/445>.
- [24] S. Khan, K. L. Andrews, and J. P. F. Chin-Dusting, "Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory?" *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. vol. 20, no. 17, p. 4262, Aug. 2019. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/17/4262>.
- [25] S. Kotlyarov, "The Role of Smoking in the Mechanisms of Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis," *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. vol. 24, no. 10, p. 8725, May. 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/8725>.
- [26] M. Abohelwa, J. Kopel, S. Shurmur, M. M. Ansari, Y. Awasthi, S. Awasthi, "The Framingham Study on Cardiovascular Disease Risk and Stress-Defenses: A Historical

- Review," *J. Vasc. Dis.* [Internet]. vol. 2, no. 1, pp. 122-164, Feb. 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2813-2475/2/1/10>.
- [27] Y. N. Prameswari and D. A. Suryandari, "Correlation Epidermal Growth Factor Receptor Mutation with Non-small Cell Lung Cancer in Passive Smokers: A Review", *Bioscimed*, vol. 6, no. 4, pp. 1624-1635, Feb. 2022. <https://doi.org/10.37275/bsm.v6i4.484>.
- [28] T. Ojangba, S. Boamah, Y. Miao, X. Guo, Y. Fen, C. Agboyibor, J. Yuan, and W. Dong, "Comprehensive effects of lifestyle reform, adherence, and related factors on hypertension control: A review," *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, vol. 25, no. 6, pp. 509-520, 2023. doi: 10.1111/jch.14653.