

DETEKSI MUTASI GEN TROPONIN T (TnnT2) SEBAGAI PENANDA PENYAKIT JANTUNG PADA PENDERITA HIPERTENSI DI PUSKESMAS POASIA KENDARI

Sanatang¹ · Akmal² · Titi Purnama^{3*} · Chika Cahyani⁴

^{1,2,3,4} D-IV Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Mandala
Waluya, Provinsi Sulawesi Tenggara, Indonesia
Email: titipurnam@gmail.com
No Tlp WA : 081341529845

Abstract

Hypertension is a risk factor for heart disease. Heart disease occurs due to narrowing or blockage of the blood vessels that supply blood to the heart muscle. The TnnT2 gene is one of the genes coding for the tropomyosin protein. Changes in the genetic code of the TnnT2 gene can cause heart failure and sudden death. The aim of this study was to detect TnnT2 gene mutations in the serum of patients with hypertension as a marker of heart disease using the RFLP PCR method. The research methods were DNA isolation, DNA concentration measurement, TnnT2 DNA amplification, EcoRV enzyme digestion, and DNA visualisation. Based on the research conducted using PCR RFLP, 13 samples were detected with TnnT2 gene marked with a DNA band measuring 220 bp. The results of digestion using the EcoRV enzyme did not have the results of cutting DNA bands measuring 103 bp and 98 bp. The conclusion of this study is that the TnnT2 exon 3 gene mutation in the serum of patients with hypertension using the EcoRV restriction enzyme obtained DNA band results that did not detect mutations in the TnnT2 gene in patients with hypertension.

Keywords : Hypertension, Troponin T, TnnT2 gene, RFLP PCR, mutations

Abstrak

Hipertensi merupakan faktor risiko penyakit jantung. Penyakit jantung terjadi karena penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah yang memasok darah ke otot jantung. Gen TnnT2 adalah salah satu gen yang mengkode protein tropomiosin. Perubahan kode genetik pada gen TnnT2 dapat menyebabkan gagal jantung dan kematian mendadak. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendeteksi mutasi gen TnnT2 pada serum pasien hipertensi sebagai penanda penyakit jantung dengan menggunakan metode RFLP PCR. Metode penelitian yang dilakukan adalah isolasi DNA, pengukuran konsentrasi DNA, amplifikasi DNA TnnT2, digesti enzim EcoRV, dan visualisasi DNA. Berdasarkan penelitian yang dilakukan dengan menggunakan RFLP PCR, sebanyak 13 sampel terdeteksi gen TnnT2 yang ditandai dengan pita DNA berukuran 220 bp. Hasil digesti menggunakan enzim EcoRV tidak menghasilkan pemotongan pita DNA berukuran 103 bp dan 98 bp. Kesimpulan dari penelitian ini adalah mutasi gen TnnT2 ekson 3 pada serum pasien hipertensi dengan menggunakan enzim restriksi EcoRV didapatkan hasil pita DNA yang tidak terdeteksi adanya mutasi gen TnnT2 pada pasien hipertensi.

Kata kunci: Hipertensi, Troponin T, Gen TnnT2, PCR RFLP, Mutasi

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular yang dapat terjadi akibat perubahan gaya hidup yang tidak sehat. Secara umum kejadian hipertensi dipengaruhi oleh usia. Hipertensi mengacu pada suatu kondisi dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Unger dkk., 2020). Tekanan darah ditentukan oleh jumlah darah yang dipompa oleh jantung dan aliran darah yang tertahan di pembuluh darah/arteri. Dampak tekanan darah tinggi

merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular, stroke, dan kematian. Penyakit ini mempengaruhi sebagian besar populasi dunia dan masih kurang terdiagnosis.

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah. Contoh penyakit kardiovaskular yang umum adalah serangan jantung. Penyakit jantung dan pembuluh darah dapat dicegah dengan mengendalikan faktor risiko seperti merokok, pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik dan konsumsi alkohol, untuk menghindari tekanan darah tinggi, obesitas, kolesterol tinggi dan diabetes (Sasrawati dan Nur, 2020).

Dalam data yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2021, kematian akibat penyakit jantung mencapai angka 17,8 juta kematian atau satu dari tiga kematian di dunia setiap tahun disebabkan oleh penyakit jantung. Menurut data WHO tahun 2019, jumlah kasus hipertensi di seluruh dunia saat ini mencapai 22% dari total populasi dunia. Sedangkan menurut data (Kemenkes RI, 2021) prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 34,1%, mengalami peningkatan dibandingkan prevalensi hipertensi pada Riskesdas Tahun 2013 sebesar 25,8%. Berdasarkan data di Dinas Kesehatan Kota Kendari menunjukkan bahwa penyakit hipertensi pada tahun 2022 sebesar 12.430 kasus dan pada tahun 2023 mengalami peningkatan sebesar 21.378 kasus. Lokasi pada penelitian ini berada di Puskesmas Poasia yang terletak di Kecamatan Poasia Kota Kendari, sekitar 9 KM dari Ibukota Propinsi. Sebagian besar wilayah kerja merupakan dataran rendah dan sebagian merupakan perbukitan sehingga sangat ideal untuk pemukiman.

Ketika mengalami hipertensi, kekuatan pada aliran darah yang terlalu kuat mampu melukai dinding arteri. Tekanan tersebut mampu membuat sobekan kecil yang berubah menjadi jaringan parut, sehingga kolesterol, lemak, dan hal-hal mudah menumpuk di dalam arteri. Hipertensi yang tidak ditangani tersebut membuat darah lebih sulit mengalir ke seluruh tubuh dan memaksa jantung bekerja lebih keras dari biasanya. Tekanan darah tinggi yang berlangsung lama menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik yang menyebabkan peningkatan kekakuan miokard, yang menyebabkan miokardium kurang patuh terhadap perubahan *preload*, *afterload*, dan tonus simpatis. Kontrol tekanan darah yang memadai harus dicapai pada pasien dengan hipertensi untuk mencegah perkembangan menjadi gagal jantung (Oh dan Hyun, 2020).

Troponin T adalah salah satu dari tiga protein yang membentuk kompleks protein troponin dalam sel otot jantung. Terdapat tiga jenis troponin yaitu troponin I, troponin T, troponin C. troponin T mengikat komponen troponin untuk tropomiosin. Troponin I menghambat interaksi myosin dengan aktin. Troponin C berisi situs pengikatan untuk Ca^{2+} yang membantu untuk memulai kontraksi (Leksana dan Ika, 2014). Troponin bersama dengan kalsium berfungsi membantu mengatur kontraksi otot jantung. Bagian dari kompleks troponin, yang merupakan protein integral pada kontraksi otot rangka dan jantung. Ketika kadar kalsium rendah, kompleks troponin berikatan dengan filamen tipis dalam sarkomer, yang menghalangi interaksi antara filamen tebal dan tipis yang diperlukan untuk kontraksi otot. Peningkatan kadar kalsium dapat menyebabkan perubahan struktural pada kompleks troponin, yang memungkinkan filamen tebal dan tipis untuk berinteraksi, yang menyebabkan kontraksi otot jantung. Tingkat troponin jantung meningkat seiring bertambahnya usia pada pasien dengan darurat hipertensi. Parameter klinis seperti detak jantung, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan tekanan arteri rata-rata berhubungan secara independen dengan peningkatan kadar troponin (Maheshwarappa dan Akshatha 2022).

Mutasi gen merupakan perubahan yang terjadi pada materi genetik di dalam sel. Mutasi pada gen TnnT2 dapat menyebabkan kardiomiopati hipertrofik familial. Kebanyakan mutasi gen TnnT2 pada kardiomiopati hipertrofik familial mengubah struktur protein tunggal (asam amino) pada protein troponin T jantung. Protein yang diubah kemungkinan besar dimasukkan ke dalam kompleks troponin, tetapi mungkin tidak berfungsi dengan baik. TnnT2 mengkodekan untuk troponin T jantung (Fath dkk, 2019).

Mekanisme mutasi muncul dari perubahan suatu gen pada DNA. Perubahan DNA ini bisa sangat kecil, hanya mempengaruhi satu pasangan nukleotida, atau bisa juga relatif besar, mempengaruhi ratusan bahkan ribuan nukleotida. Penyebab mutasi gen adalah Perubahan atau pemotongan urutan nukleotida yang menyebabkan protein yang dihasilkan tidak dapat berfungsi baik dalam sel dan sel tidak mampu mentolerir inaktifnya protein tersebut (Amir, 2018). Mutasi TnnT2 menyebabkan perubahan ringan remodeling jantung pada 10-15 kasus kardiomiopati hipertrofi, namun sangat berkorelasi besar dengan kejadian kematian jantung mendadak (Fath dkk, 2019).

Salah satu metode yang digunakan untuk mengetahui mutasi pada gen yaitu metode RFLP-PCR. Metode RFLP sebagai salah satu metode untuk mengetahui polimorfisme dalam mengkaji sejarah evolusi populasi manusia (garis keturunan/silsilah) dan untuk mengetahui adanya mutasi. Metode RFLP adalah metode analisis menggunakan enzim restriksi yang memotong urutan nukleotida khas pada lokasi tertentu yang berbeda sehingga dihasilkan fragmen yang panjangnya berbeda-beda (Khaira dkk., 2022). Teknik PCR RFLP memerlukan enzim restriksi yang sesuai untuk dapat mendeteksi perubahan nukleotida pada titik mutasi yang diharapkan dalam sekuen DNA.

Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk melihat mutasi gen TnnT2 pada serum pasien penderita hipertensi sebagai penanda penyakit jantung dengan metode PCR RFLP.

BAHAN DAN METODE

Populasi pada penelitian ini adalah pasien penderita Hipertensi di wilayah Puskesmas Poasia Kota Kendari pada bulan desember 2023 dengan jumlah sampel sebanyak 13 responden. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah tabung darah, tabung ependeroff, serum, kit isolasi DNA (Geneaid), Master mix (Geneaid), Gel Red (Biorad), gel agarose, buffer TAE 1X, primer TnnT2 (primer forward: (5'GCTACTGACAGTGTT TCCTGTTGC-3'), primer Reverse: (5'CCCAGGATTTCACATTGCTGAGC-3,)).

1. Pengambilan dan pemisahan sampel serum pasien Hipertensi

Pengambilan sampel darah pasien dilakukan dengan mengikuti sop flebotomi dan darah disimpan dalam *cool box* sebelum dibawa ke laboratorium. Untuk memperoleh serum, darah disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.

2. Isolasi DNA dari serum

Proses isolasi DNA mengikuti manual kit pada kit isolasi DNA (*geneaid*).

3. Pengukuran Konsentrasi DNA

DNA hasil isolasi diukur konsentrasinya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Kuvet diisi dengan ddH₂O sebanyak 2970 µl dan 30 µl DNA hasil isolasi. Kemudian diukur absorbansi pada panjang gelombang 260 dan 280 nm.

4. Amplifikasi Gen TnnT2

Komponen campuran dalam setiap tabung PCR berisi 25 µl master mix, primer forward 5'-GCTACTGACAGTGTTCCTGTTGC-3' dan primer reversenya adalah 5' CCCAGGATTTCCACATTGCTGAGC - 3' masing masing 1 µl, ddH₂O 18 µl dan sampel 5 µl. Proses amplifikasi dilakukan pada alat thermal cycler menggunakan profil termal sebagai berikut; denaturasi awal 94 °C selama 9 menit, denaturasi pada suhu 94 °C selama 1 menit, annealing 56.5 °C selama 2 menit dan final extension 72 °C selama 3 menit, siklus PCR dilakukan sebanyak 35 kali.

5. Analisis Hasil PCR dengan Elektroforesis

Elektroforesis dilakukan dengan gel agarose 1,5 % menggunakan buffer TAE 1X dan di running dengan menggunakan 80 V, arus 45 selama 60 menit. Gel yang telah dielektroforesis diamati pita-pita DNANYa menggunakan UV transilluminator.

6. Digesti Hasil PCR dengan Enzim *EcoRV* (*Eco321*)

Hasil amplifikasi dengan PCR didigesti menggunakan enzim *EcoRV* (*Eco321*) digesti yang terdiri dari 10 µL DNA (hasil amplifikasi DNA), 2 µL enzim restriksi *EcoRV* (*Eco321*), 10x buffer R (*Eco321*) 2 µL dan 18 µL ddH₂O dimasukkan ke dalam mikrosentrifuse yang steril. Di inkubasi pada suhu 37°C selama 8 jam kemudian dielektroforesis dengan gel agarose 1,5% selama 60 menit (Thermo scientific, 2021).

HASIL

1. Pengukuran Konsentrasi DNA TnnT2

DNA yang telah diisolasi pada serum pasien Hipertensi diukur konsentrasi dan kemurniannya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Adapun hasil pengukurannya dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran konsentrasi dan kemurnian DNA hasil isolasi

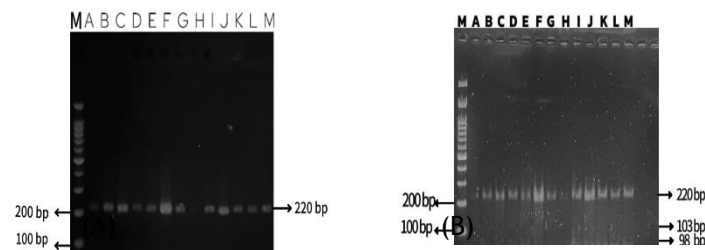
Sampel	Absorbansi $\lambda 260$	Absorbansi $\lambda 280$	Ratio	Konsentrasi DNA ($\mu\text{g/ml}$)
A	7.269	7.143	1.020	178.3
B	7.209	7.183	1.004	173.0
C	7.222	7.008	1.035	180.1
D	7.509	7.071	1.070	195.9
E	7.124	7.031	1.015	173.2
F	7.208	6.984	1.036	180.0
G	7.153	6.871	1.047	180.4
H	7.091	6.807	1.047	178.8
I	7.167	6.894	1.045	180.6

Sampel	Absorbansi $\lambda 260$	Absorbansi $\lambda 280$	Ratio	Konsentrasi DNA ($\mu\text{g/ml}$)
J	7.095	6.741	1.060	181.5
K	7.046	6.868	1.029	173.9
L	7.182	6.828	1.059	183.9
M	7.059	6.829	1.038	176.4

Dari Tabel 1 di atas didapatkan ratio atau kemurnian DNA pada sampel <1.8 .

1. Hasil Visualisasi Gen TNNT2

Gen TNNT2 yang telah dielektroforesis ini dapat dilihat dengan menggunakan alat UV Transluminator yang dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Hasil elektroforesis gen TnnT2 (A) sebelum dan (B) sesudah di gesti

DISKUSI

Hipertensi merupakan faktor resiko terjadinya penyakit jantung. Hal ini di karenakan hipertensi dapat membuat otot-otot jantung mengalami penebalan dan kekakuan sehingga membuat jantung kesulitan untuk memompa darah. Pada penyakit jantung disebabkan oleh penyempitan atau penyumbatan pada pembuluh darah yang menyuplai darah ke otot jantung. Tropomiosin terdapat dalam jaringan otot polos dan lurik, yang dapat ditemukan di berbagai organ dan sistem tubuh, termasuk jantung yang mengkode protein tropomiosin yang bisa digunakan pada standar parameter pemeriksaan penyakit jantung. Protein tropomiosin terekspresi dari DNA TnnT2. Terjadinya mutasi pada DNA TnnT2 dapat menyebabkan adanya perubahan protein yang dihasilkan. Perubahan pada DNA dapat menyebabkan perubahan fungsi dari protein.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei-juni 2024 di Laboratorium Diagnostik Molekuler Prodi D-IV Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Mandala Waluya Kendari. Pada Penelitian ini bertujuan mendeteksi mutasi gen TnnT2 dengan menggunakan sampel darah penderita hipertensi.

Gen TnnT2 merupakan gen yang mengkode isoform otot jantung. Protein yang dikodekan adalah tropomiosin yang terikat dengan subunit dari troponin kompleks yang terletak pada filamen tipis otot lurik dan mengatur kontraksi otot sebagian respon terhadap perubahan konsentrasi ion kalsium intraseluler. Dalam jantung manusia, beberapa isoform troponin T. Isoform ini semua berasal dari transkripsi gen tunggal TnnT2 yang terletak pada kromosom 1q32. Keanekaragaman isoform dicapai dengan penggunaan ekson alternatif dan situs penerimaan alternatif dan menyajikan organisasi gen TnnT2 manusia, yang terdiri dari 17 ekson yang tersebar lebih dari 17 kb.

Berdasarkan jenis kelamin, perempuan dalam penelitian ini melaporkan tingkat hipertensi yang lebih tinggi (62%) dibandingkan laki-laki (38%). Baik pria maupun wanita sama-sama berpotensi terkena hipertensi, namun wanita lebih rentan terkena hipertensi akibat ketidakseimbangan hormonal. Prevalensi hipertensi, yang terutama ditemukan pada wanita, sejalan dengan teori bahwa wanita lebih mungkin terkena hipertensi selama menopause dibandingkan pria (Maringga dan Nunik, 2020).

Berdasarkan temuan penelitian lamanya seseorang menderita hipertensi yang meliputi 2 responden yang sudah menderita selama 6-10 tahun dengan persentase 15% dan 11 responden yang sudah menderita selama 3-5 tahun dengan persentase 15%. sebesar 85%. Hipertensi jangka panjang dapat menyebabkan sejumlah masalah kesehatan, termasuk gagal jantung, gagal ginjal, dan stroke. Namun selain dampak medisnya, hipertensi juga dapat menyebabkan masalah psikologis seperti kecemasan (Suciana, dkk. 2020).

Identifikasi molekuler dimulai dengan isolasi DNA genom. Tujuan isolasi DNA adalah untuk memperoleh DNA murni yang tidak terkontaminasi komponen sel lain seperti protein dan karbohidrat. (Murtiyaningsih, 2017). Penggunaan kit ekstraksi pada penelitian ini terdiri dari larutan PBS yang berfungsi untuk mengatur pH, Proteinase K untuk mendegradasi protein globular maupun rantai polipeptida dalam komponen sel darah, GSB Buffer yang berfungsi dalam proses lisis sel sehingga DNA dapat keluar dari dalam sel, Ethanol Absolut berfungsi sebagai pelarut untuk mengurangi kontaminan yang mengikat DNA, Buffer W1 digunakan untuk menghilangkan residu protein yang mungkin telah terikat pada DNA selama langkah pencucian sampel awal. Buffer pencuci kemudian digunakan untuk menghilangkan

garam dari buffer sebelumnya, dan buffer Elusi digunakan untuk melarutkan DNA dengan mengeluarkannya dari membran.

Analisis kualitas dan kuantitas hasil isolasi DNA dilakukan menggunakan spektrofotometer. Prinsip metode spektrofotometer sinar absorbansi UV adalah pemanfaatan panjang gelombang tertentu yang dapat ditangkap oleh molekul DNA. Kemurnian DNA ini diperlukan untuk efektifitas kerja enzim restriksi dalam memotong genom DNA (Prayoga dkk.,2020). Hasil isolasi DNA dikatakan baik apabila didapatkan DNA yang murni dan utuh. Untuk mengetahui konsentrasi dan tingkat kemurnian suatu DNA dapat dilakukan dengan cara mengukur konsentrasi suatu DNA menggunakan Spektrofotometer. Konsentrasi DNA yang diperoleh dari hasil penelitian ini adalah berkisar 173,0 µg/ml - 195,9 µg/ml. Konsentrasi paling rendah terdapat pada sampel B sedangkan konsentrasi paling tinggi terdapat pada sampel D. Uji kuantitatif DNA dilakukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang 260 nm sehingga diperoleh nilai kemurnian dan konsentrasi DNA hasil isolasi. Untuk melihat kemurnian hasil isolasi maka dapat ditentukan dengan melihat nilai rasio antara absorbansi pada panjang gelombang 260 nm dan 280 nm. Pada penelitian ini, didapatkan ratio atau kemurnian DNA pada sampel <1.8. Kemurnian DNA ditentukan oleh tingkat kontaminasi protein dalam larutan. Molekul DNA dikatakan murni jika rasio λ_{260} dengan λ_{280} berkisar 1.8 -2.0. Jika nilai rasio lebih kecil dari 1.8 maka masih ada kontaminasi protein atau fenol di dalam larutan. Rasio <1.8 menunjukkan DNA hasil ekstraksi terkontaminasi protein sedangkan rasio >2.0 menunjukkan DNA yang terkontaminasi oleh RNA. Namun demikian kontaminasi tersebut tidak mengganggu proses PCR sehingga ini dapat digunakan dalam proses PCR.

Hasil isolasi DNA kemudian di PCR menggunakan primer TnnT2 R dan F, selanjutnya dilakukan visualisasi DNA dengan gel agarose 1,5% menggunakan UV transluminator. Dari 13 sampel pasien penderita Hipertensi didapatkan hasil 13 sampel positif . Sampel positif ditandai dengan munculnya pita DNA berukuran 220 bp, sesuai dengan rekomendasi dari penelitian dengan menggunakan primer yang menandai ekson 3, 4, dan 5 dari gen TnnT2.

Sampel yang positif kemudian di digesti dengan menggunakan enzim *EcoRV* (*Eco321*). Pada hasil digesti produk PCR gen TnnT2 memperlihatkan pita DNA berukuran 220 bp pada sampel A-M namun tidak terdapat pita DNA berukuran 103 bp dan 98 bp pada sampel. Terlihat Pada (Tabel 10), pada 13 sampel adalah negatif atau

tidak terjadi mutasi gen TnnT2 pada penderita hipertensi. Jika terjadi mutasi pada gen TnnT2 dapat menyebabkan penyakit jantung. Jika mutasi di temukan ada risiko kematian mendadak pada usia muda. Namun, tidak terjadinya mutasi gen TnnT2 disebabkan beberapa faktor seperti ketidaksesuai enzim yang digunakan. Enzim restriksi yang digunakan pada ekson 3 untuk mendeteksi mutasi gen tnnt2 yaitu EcoRI dikarenakan enzim restriksi EcoRV yang digunakan mendeteksi exon 4 sedangkan primer yang digunakan berada pada ukuran 220 bp pada ekson 3 (Wiradiputra, 2016) yang menandakan tidak adanya mutasi disebabkan karena belum tercapainya keseimbangan jumlah enzim dengan substrat DNA.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa mutasi gen TnnT2 exon 3 pada serum pasien penderita hipertensi dengan menggunakan enzim restriksi *EcoRV* diperoleh hasil pita DNA yang berukuran 220 bp tidak adanya mutasi pada gen TnnT2 pada penderita hipertensi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada pihak Dinas Kesehatan Kota Kendari dan Puskesmas Poasia dalam memberikan izin untuk pengambilan data dan sampel serta kepada prodi D4 Teknologi Laboratorium Medik dan Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Mandala Waluya.

KONFLIK KEPENTINGAN

Pada penelitian ini tidak ada konflik kepentingan dengan instansi/perorangan manapun.

REFRENSI

- Amir Trisia Lusiana, 2018. *Mutasi Gen*. Universitas Esa Unggul
- Angraini, N., Fitri, Y. 2021. Penggunaan spektrofotometer Uv-Vis untuk analisis nutrisi fosfat pada sedimen dalam rangka pengembangan modul praktikum.
- Ansar, J., Indra, D., Apriani, M. 2019. Determinan Kejadian Hipertensi pada Pengunjung Posbindu Wilayah Kerja Puskesmas Ballaparang Kota Makassar. *Jurnal Nasional Ilmu Kesehatan (JNIK)* Vol 1.No 3.

- Ariyani Audina Rosyada. 2020. Kejadian hipertensi pada usia 45-65. *Higeia journal of public helath research and development*. Vol 4 No.3.
- Arum Yuniar Tri Gesela, 2019. Hipertensi Pada Penduduk Usia Produktif (15-64 Tahun). *Higeia Journal Of Public Health Research And Development* Vol 3 No 3.
- Azizah Wafiq , Uswatun Hasanah, Asri Tri Pakarti. 2022. Penerapan Slow Deep Breathing Terhadap Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi. *Jurnal Cendikia Muda* Volume 2, Nomor 4.
- Bell K, Twiggs J, Olin BR. 2015. Hypertension: The Silent Killer: Update JNC-8 Guideline Recommendations.
- Fath Raja Al, Widya Iswara, Arif Rahman Sadad , Intarniati Nur Rohmah , Sigid Kirana Lintang Bhima. 2020. Kematian Mendadak Akibat Kardiomiopati Hipertrofi Pada Dewasa Muda, *Jurnal Medica Hospitalia*. Vol 7 No 2.
- Febriana, S., Asvin, N., Ulang, B. 2016. Penilaian Uji Troponin I Dengan Point Of Care Testing. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, Vol. 22, No. 2.
- Gao, G., Guohui, L., Weiwei, C., Yailang, T., Cuiying, M., Jinsha, L., Xing, Z., Max, M. H., Ping, Y. 2020. A novel nonsense mutation in TNNT2 in a Chinese pedigree with hypertrophic cardiomyopathy A case report. *Medicine*. Vol 99 No 34.
- Harahap, M. R. 2018. Elektroforesis: Analisis Elektronika Terhadap Biokimia Genetika. *Jurnal Ilmiah Pendidikan Teknik Elektro*.Vol 2 No1.
- Irawan, A. 2019. Kalibrasi Spektrofotometer Sebagai Penjaminan Mutu Hasil Pengukuran Dalam Kegiatan Penelitian Dan Pengujian. *Indonesian Journal Of Laboratory*, Vol. 1, No. 2.
- Kartika, M., Subakir, Eko, M. 2021. Faktor-Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Hipetensi di Wilayah Kerja Puskesmas Rawang Kota Sungai Penuh Tahun 2020. *Jurnal Kesmas Jambi*. Vol 5 No 1.
- Kaviarasan V., Mohammed V., Veerabathiran R. 2022. Genetic Predisposition Study Of Heart Failure And Its Association With Cardiomyopathy. *Egypt Heart J.* ;74:5
- Kementerian Kesehatan RI. (2021). Info Data dan Informasi: Hipertensi.
- Khaira, A., Livia, J., Nafisa, A., Rinti, M. S. dan Afifatul, A. 2022. Analisis variasi genetik Sapi (*Bos Taurus*) pada sekuen gen Cytochrome Oxidase Subunit 1(COI) menggunakan RFLP in silico. *Prosiding SEMNAS BIO*. ISSN : 2809-8447

- Leksana, E., Ika, C. P. 2014. Troponin Dan Manajemen Iskemia Miokardium Perioperatif. *Anesthesia & Critical Care*, Vol. 32, No. 1
- Li, Y. D., Y.T. Ji., X.H. Zhou., H.L. Li., H.T. Zhang., Y. Zhang., J.X. Li., Q. Xing., J.H. Zhang., Y.F. Hong., dan B.P. Tang. 2015. Significance Of Sarcomere Gene Mutation In Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Genetics And Molecular Research*, Vol. 14, No. 3 : 11200-11210
- Lustia Elin, 2023. Deteksi gen TnnT2 pada penderita hipertensi dengan menggunakan metode PCR. Fakultas sains dan teknologi Universitas mandala Waluya
- Madri, M. 2017. Kontraksi Otot Skelet. *Jurnal Menssana*. Vol. 2, No. 2.
- Maheshwarappa Harish Mallapura dan Akshatha V Rai. 2022. Relevansi Peningkatan Troponin I pada Individu dengan Hipertensi Darurat. *Indian of journal critical care medicine*. Vol 26. No.7.
- Marian, A. J. 2022. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Author Manuscript*. 128 (10)
- Mingmin, L., Shuang, X., Lan, X., Hong, T., Junqing, Y., Zejia, W., Xuyu, H., Liwen, L. 2021. Genetic analysis using targeted next-generation sequencing of sporadic Chinese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Trans Med*. 13 (189).
- Oh Gyu Chul Dan Hyun-Jai Cho. 2020. Tekanan Darah Dan Gagal Jantung. *Oh Dan Cho Clinical Hypertension*, 26:1.
- Pettinato, A. M., FERIA, A. L., David, J. M., Nicholas, L., Rachel, C., Robert, R., Ketan, T. Yu-sheng, C., dan J. Travis, H. 2020. Development of a Cardiac Sarcomere Functional Genomics Platform to Enable Scalable Interrogation of Human TNNT2 Variants. *Circulation*. 142 (23).
- Prayogo, F.A., Anto, B., Kusumaningrum, H.P., Wijanarka, W., Agung, S. dan Nurhayati, N. 2020. Metagenomic applications in exploration and development of novel enzymes from nature: a review. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 18:39
- Sasrawati Dian dan Nur Lina, 2020. Faktor Risiko Penyakit Jantung Pada Masyarakat Di Pos Pembinaan Terpadu (Posbindu) Puskesmas Cibeureum. *Gorontalo journal health and sciene community*. Vol 4 no 1.
- Schuldt, M., Jamie, R. J., Huan, H., Roy, H., Jiayi, P., Magdalena, H., Corrado, P., Michelle, M., Diederik, W. D., Kuster., Jose, R. P., dan Jolanda, v. d. V. 2021. Mutation location of HCM-causing troponin T mutations defines the degree of myofilament dysfunction in human cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 77-90
- Septiasari Ni Putu Senshi, I Ketut Junitha, Ni Nyoman Wirasiti. 2023. Optimasi digesti enzim restriksi untuk deteksi mutasi daerah D-loop DNA mitokondria dengan metode PCR-RFLP. Vol 27. No.1.

- Sinaga, A.O.Y., Lollie, A.P.P. dan Luthfi, A.M.S. 2015. Analisis keragaman genetik andaliman Sumatera Utara menggunakan marka RAPD. *Jurnal Agroekoteknologi*. Vol. 3, No. 1
- Suciana Fitri, Nur Wulan Agustina, Mifta Zakiatul.2020. Korelasi lama menderita hipertensi dengan tingkat kecemasan penderita hipertensi. *Jurnal keperawatan dan kesehatan masyarakat stikes cendikia utaman kudas*. Vol.9 no 2.
- Suhartati, T. (2017). *Dasar-Dasar Spektrofotometri Uv-Vis Dan Spektrofotometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*, Bandar Lampung, Anugrah Utama Raharja.
- Tobacman, I. S. 2021. Troponin Revealed: Uncovering The Structure Of The Thin Filament On-Off Switch in Striated Muscle. *Biophysical Journal*. 120, 1-9.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). Clinical Practice Guidelines 2020 International Society Of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines International Society Of Hypertension. *Journal Of The American Heart Association*, 1334-1357.
- Vonsa Lisa Devira, Zaim Anshari. 2022. Hubungan Pengetahuan Sikap Dan Tindakan Dengan Kejadian Penyakit Hipertensi Di Wilayah Kerja Rumah Sakit Umum Sundari Medan Tahun 2020." *Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara* 21.1 (2022): 129-133.
- Warjiman, Unja Ermeisi Er, Gabrilinda, Yohana, Hapsari, Fransiska Dwi. 2020. Skrining dan edukasi penderita hipertensi. *Jurnal suaka insan mengabdi (jsim)*. vol.2 no.1.
- Wiradiputra Made Rai Dwitya, Sagung Chandra Yowani, I Nengah Wirajana. 2016. Deteksi mutasi kodon 510 dan 511 daerah RRDR gen rpoB pada isolat klinik *mycobacterium tuberculosis* multidrug resistan di bali dengan pcr-rflp. *Jurnal cakra kimia*. Vol 4. No 2.
- Xiaping Rong Luo, Haiyong Gu, Yun Deng, Xiaolei Xu, Xiushan Wu, and Wei Hua. 2014, Cardiac Troponin T (TNNT2) Mutations in Chinese Dilated Cardiomyopathy Patients. *BioMed Research International*.