



**UNIVERSITAS ANDALAS**

**MENUJU DIET INDIVIDU BERDASARKAN KAJIAN  
NUTRIGENOMIK DAN NUTRIGENETIK**

**(Sebuah Perspektif Baru Dalam Merumuskan Dietary Guidelines)**

**Oleh :**

**Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MS,SpGK**

**Orasi Ilmiah**

**Guru Besar Tetap dalam Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas**

**Disampaikan pada Rapat Majelis Guru Besar  
Universitas Andalas**

**Gedung Convention Hall, Universitas Andalas  
Padang, 14 Agustus 2019**

## RINGKASAN

Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan penyebab utama kematian secara global dan nasional saat ini. Penyakit ini disebut juga dengan istilah *noncommunicable diseases* karena penyakit ini dianggap tidak dapat menular atau penyakit degeneratif. *Dietary Guidelines* atau pedoman diet adalah solusi untuk meningkatkan kesehatan dan membantu mengurangi risiko penyakit tidak menular. Perencanaan pola makan yang tepat, merupakan salah satu hal yang sangat penting demi menjaga tubuh tetap sehat. Pengaturan pola makan membutuhkan strategi yang komprehensif dan terkoordinasi, dibangun di atas pedoman diet sebagai landasan ilmiah.

Saat ini sudah berkembang sebuah ilmu baru yang mengaitkan diet dengan gen dan DNA yang mengatur fungsi tubuh. Ilmu tersebut disebut dengan Genomik Nutrisional. Genomik Nutrisional adalah ilmu yang mempelajari respon gen terhadap makanan yang dimakan, yang bertujuan untuk mengetahui secara dini, perubahan apa yang akan terjadi setelah makanan itu masuk ke dalam tubuh. Genomik Nutrisional dibagi menjadi dua disiplin ilmu yaitu Nutrigenomik dan Nutrigenetik. Nutrigenomik dan Nutrigenetik dianggap sebagai solusi masa depan. Ilmu ini mempelajari efek dari nutrisi dan komponen makanan lainnya terhadap ekspresi dan regulasi gen serta interaksi diet dan gen untuk mengidentifikasi komponen zat gizi yang menguntungkan dan atau merugikan kesehatan. Nutrigenetik mengidentifikasi bagaimana susunan genetik dari individu tertentu dalam merespon berbagai nutrisi makanan. Kedua pendekatan ilmu ini merupakan bagian dari pengetahuan ilmiah yang dibutuhkan untuk memahami bagaimana diet mempengaruhi kesehatan manusia yang akhirnya akan mengarah pada strategi intervensi diet berbasis bukti untuk mempertahankan dan memulihkan kesehatan.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan genomik, diikuti dengan tersedianya metode pemeriksaan yang canggih dan cepat serta dipacu dengan berkembangnya ilmu bioinformatika, sudah seharusnya kita melakukan revisi terhadap pendekatan kesehatan masyarakat terutama tentang konsep pengobatan dan pencegahan penyakit. Individu dapat didiagnosis sebelum ia jatuh sakit sehingga para dokter mampu menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit secara genetik dan melakukan tindakan pencegahan dan pengobatan dengan mengubah pola makan dan menghindari seseorang dari makanan yang dapat menstimulasi terjadinya penyakit.

Hampir 1000 mutasi berhubungan dengan penyakit pada manusia, 99% merupakan mutasi monogenik dan 1% mutasi poligenik. Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular yang bersifat poligenik. Beberapa gen dihubungkan dengan penyakit hipertensi seperti gen eNOS3 polimorfisme Glu298As, -786T>C dan intron 4a4b. Polimorfisme gen eNOS3 ini sensitif terhadap diet tinggi lemak, omega 3 dan antioksidan larut lemak seperti vitamin A dan E. Beberapa gen mempengaruhi sistem renin-angiotensin yang mengkode angiotensinogen (AGT), enzim pengonversi angiotensin (ACE), dan aldosteron sintetase (CYP11B2), gen transpor natrium / metabolisme seperti encoding epithelial sodium channel (ENaC) subunits, adducin, and 11B-hydroxysteroid dehydrogenase (ENaC), adducin, dan 11B-hydroxysteroid dehydrogenase mengatur tekanan darah melalui tingkat sensitifitas terhadap asupan natrium.

Disamping gen-gen yang sudah disampaikan di atas, nutrigenomik juga dapat diaplikasikan sebagai salah satu cara untuk menunda terjadinya penuaan. Proses penuaan merupakan faktor yang tidak bisa diabaikan dalam munculnya penyakit kronis. Gen TERT SNP rs2736108, rs7705526, dan rs2736108 SNP rs7705526 mempunyai pengaruh terhadap panjang telomer. Pemendekkan telomer yang progresif baik karena faktor

genetik dan atau gaya hidup akan berisiko terhadap penuaan pada seluruh organ tubuh termasuk organ terluas yaitu endotel pembuluh darah.

Pendekatan nutrigenomik dan nutrigenetik dapat mewujudkan diet individu (Personalized Diet) sebagai sebuah perspektif baru dalam merumuskan pedoman diet (Dietary Guidelines) dalam upaya pencegahan dan pengobatan penyakit tidak menular.

## ***Bismillahirrahmanirrahim***

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Yth Bapak Rektor dan Wakil Rektor Universitas Andalas

Yth Ketua beserta seluruh anggota Majelis Guru Besar  
Univesitas Andalas

Yth Ketua dan para Anggota Senat Universitas Andalas

Yth Ketua dan para Anggota Senat Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas

Yth Bapak Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya

Yth Bapak Direktur Rumah Sakit Dr.M.Djamil Padang

Yth Bapak Direktur Rumah Sakit Universitas Andalas Padang  
beserta seluruh jajaran

Yth Para Dosen dan Karyawan Universitas Andalas

Yth Para Dosen dan Karyawan Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas

Bapak-Bapak, Ibu-Ibu, hadirin hadirat yang saya muliakan

Pertama dan utama sekali, marilah kita panjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karuniaNya, kita dapat berkumpul bersama-sama pada hari yang berbahagia ini dalam rangka Orasi Ilmiah Guru Besar pada rapat Majelis Guru Besar Universitas Andalas yang sangat terhormat ini, dan tak lupa Salawat seiring Salam kita sampaikan kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW yang telah menjadi tauladan umat Islam di Dunia. Pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati, saya mohon izin kepada para guru besar, guru-guru saya, senior, sejawat, dan hadirin semua, untuk dapat menyampaikan gagasan

serta pemikiran saya tentang “Menuju Diet Individu (*Personalized Diet*) Berdasarkan Kajian Nutrigenomik dan Nutrigenetik: Sebuah Perspektif Baru dalam Merumuskan *Dietary Guidelines*”

## 1. Pendahuluan

Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan penyebab utama kematian secara global dan nasional saat ini. Penyakit ini disebut juga dengan istilah *noncommunicable diseases* karena penyakit ini dianggap tidak dapat menular atau penyakit degeneratif. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan prevalensi Penyakit Tidak Menular (PTM) mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan Riskesdas 2013. Penyakit tersebut antara lain kanker, stroke, penyakit ginjal kronis, diabetes melitus, dan hipertensi. Prevalensi kanker naik dari 1,4% (Riskesdas 2013) menjadi 1,8%; prevalensi stroke naik dari 7% menjadi 10,9%; dan penyakit ginjal kronik naik dari 2% menjadi 3,8%. Berdasarkan pemeriksaan gula darah, diabetes melitus naik dari 6,9% menjadi 8,5%; dan hasil pengukuran tekanan darah, hipertensi naik dari 25,8% menjadi 34,1%<sup>1</sup>.

Data *World Health Organization* (WHO/2014) melaporkan dari 56 juta kematian di dunia, sebesar 38 juta disebabkan oleh penyakit tidak menular dan diperkirakan angka kematian akan meningkat terus hingga menjadi 52 juta pada tahun 2030, 42% dari semua kematian akibat PTM terjadi pada usia lebih muda<sup>2</sup>. Kematian dini akibat PTM pada masyarakat berumur 30- 70 tahun di Indonesia meningkat dari 23,1% tahun 2010 dan 23,3% tahun 2012. Hasil Riskesdas menunjukkan bahwa penyakit menular menyebabkan 28,1% kematian di Indonesia<sup>3</sup>.

Penyakit Tidak Menular Di Sumatra Barat juga mengalami peningkatan dari 61,39 % pada 2009 dan 65,9% pada 2010 serta melebihi persentase rata-rata nasional (Kemenkes RI, 2012). Berdasarkan laporan tahunan DINKES Kota Padang (2013), penyebab kematian tertinggi di puskesmas didominasi oleh beberapa PTM seperti penyakit jantung, hipertensi, stroke, diabetes dan penyakit jantung koroner (PJK)<sup>4</sup>.

## 2. Penyakit Tidak Menular dan Pola Makan

Perencanaan pola makan yang tepat, merupakan salah satu hal yang sangat penting dalam mencegah peningkatan prevalensi PTM. Pola makan yang baik adalah pola makan yang disesuaikan dengan kebutuhan dan kondisi tubuh baik jumlah, proporsi, variasi, frekuensi yang biasa dikonsumsi sehari-hari serta faktor genetik yang dimiliki seseorang. Sering kali penderita atau masyarakat luas melakukan pengaturan pola makan dengan sembarangan karena hanya ikut-ikutan tren yang sedang berkembang. Merubah tren seharusnya membutuhkan strategi yang komprehensif dan terkoordinasi, dibangun di atas pedoman diet sebagai landasan ilmiah, yang dapat dipertahankan dari waktu ke waktu. *Dietary Guidelines* atau pedoman diet adalah bagian penting dari solusi yang kompleks dan beragam untuk meningkatkan kesehatan dan membantu mengurangi risiko penyakit tidak menular karena dirancang berbasis bukti tentang pilihan makanan untuk memenuhi persyaratan gizi dan mengurangi risiko penyakit yang mungkin muncul<sup>5</sup>.

Makanan memberikan energi dan zat gizi yang diperlukan tubuh. Komposisi zat gizi yang terdapat dalam makanan sangat bervariasi sehingga memungkinkan terjadi interaksi sinergis antara komponen zat gizi tersebut dalam setiap makanan yang diberikan. Masalah-masalah yang sama juga tercermin dalam pemahaman kita saat ini tentang pola makan yang secara teratur dikonsumsi oleh setiap individu. Inter-relasi kritis antara zat gizi dalam makanan dengan sel-sel tubuh kita memiliki implikasi penting bagi pengembangan pedoman diet untuk meningkatkan kesehatan dan mencegah penyakit tidak menular<sup>6</sup>.

### 3. Genomik Nutrisional

Pendekatan berbasis bukti telah digunakan untuk menyelidiki hubungan sebab akibat antara asupan makanan individu atau pola makan dan kesehatan manusia terutama dengan risiko penyakit tidak menular. Respon tubuh manusia terhadap makanan yang dikonsumsi tidak selalu sama. Hal ini disebabkan karena setiap manusia memiliki perbedaan, tidak hanya sifat dan bentuk fisiknya, namun juga gen dan bahkan metabolisme yang terjadi. Masing-masing individu memiliki sensitivitas serta daya pencernaan yang berbeda-beda. Saat ini sudah berkembang sebuah ilmu baru yang mengaitkan diet dengan gen dan DNA yang mengatur fungsi tubuh. Ilmu tersebut disebut dengan Genomik Nutrisional. Genomik Nutrisional adalah ilmu yang mempelajari respon gen terhadap makanan yang dimakan, yang bertujuan untuk mengetahui secara dini, perubahan apa yang akan terjadi setelah makanan itu masuk ke dalam tubuh. Ilmu ini dikaitkan dengan kejadian berbagai penyakit yang dapat disebabkan oleh makanan. Genomik Nutrisional dibagi menjadi dua disiplin ilmu yaitu Nutrigenomik dan Nutrigenetik. Nutrigenomik dan Nutrigenetik dianggap sebagai solusi masa depan yang dapat menjawab pertanyaan “mengapa orang yang mempunyai pola makan yang sama, tetapi menderita penyakit yang berbeda”. Terdapat 5 prinsip yang melandasi hal ini, yaitu <sup>6</sup>

- Zat makanan berpengaruh pada gen manusia, baik langsung maupun tak langsung.
- Pada kondisi tertentu, diet atau zat makanan yang dimakan adalah faktor risiko penyebab timbulnya suatu penyakit.
- Zat gizi yang terdapat pada makanan mempunyai pengaruh besar untuk membuat tubuh sehat atau pun sakit, hal ini tergantung dengan susunan genetik masing-masing individu.

- Beberapa gen dalam tubuh, yang jumlah serta strukturnya diatur dan dipengaruhi oleh diet, dapat mempengaruhi tingkat keparahan suatu penyakit kronis.
- Konsumsi makanan yang didasarkan dari kebutuhan masing-masing individu, ternyata dapat digunakan untuk mencegah, mengatasi, serta menyembuhkan berbagai penyakit kronis.

Setiap orang memiliki gen yang berbeda-beda, setidaknya satu dengan yang lain memiliki perbedaan gen sebesar 0,1%. Sembilan puluh tujuh persen gen diketahui berhubungan dengan penyakit manusia yang mengakibatkan penyakit monogenik. Ilmu nutrigenomik menjelaskan bahwa makanan yang masuk ke dalam tubuh dianggap sebagai sinyal yang dapat mempengaruhi aktivitas gen pada tubuh. Selain itu, makanan juga diketahui bisa mengubah struktur gen, sehingga dapat menimbulkan berbagai gangguan pada tubuh jika gen mengalami perubahan. Nutrigenomik adalah ilmu yang mempelajari efek dari nutrisi dan komponen makanan lainnya terhadap ekspresi gen dan regulasi gen. Ilmu ini mempelajari interaksi diet dan gen untuk mengidentifikasi komponen zat gizi yang menguntungkan dan atau merugikan kesehatan. Hal ini dapat menentukan zat gizi yang sesuai dengan susunan genetik seseorang serta hubungan antara diet dan penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular (CVD), diabetes mellitus, kanker dan beberapa penyakit kronis lainnya. Nutrigenomik juga akan mengidentifikasi gen yang terlibat dalam respons fisiologis terhadap diet, di mana perubahan kecil pada gen, yang disebut polimorfisme, dapat memiliki konsekuensi nutrisi yang signifikan terhadap ekspresi gen tersebut<sup>6</sup>.

Nutrigenetik mengidentifikasi bagaimana susunan genetik dari individu tertentu dalam merespon berbagai

nutrisi makanan. Ini juga mengungkapkan mengapa dan bagaimana orang merespons secara berbeda terhadap nutrisi yang sama. Kedua pendekatan ilmu ini merupakan bagian dari pengetahuan ilmiah yang dibutuhkan untuk memahami bagaimana diet mempengaruhi kesehatan individu manusia yang akhirnya akan mengarah pada strategi intervensi diet berbasis bukti untuk mencegah dan memulihkan kesehatan seseorang.

Saat ini, para ilmuwan telah berhasil melakukan pemetaan gen manusia, sehingga dapat diketahui interaksi antara gen dengan makanan serta lingkungan, yang berhubungan dengan berbagai penyakit kronis. DNA atau genom merupakan materi genetik yang amat penting dalam sistem biologis termasuk pada manusia. Informasi genetik yang disandi oleh DNA ini diturunkan dari setiap generasi ke generasi berikutnya dan akan mengalami proses mutasi dan seleksi. *The International Human Genome Sequencing Consortium* memperkirakan dari tiga milyar pasang basa genom manusia terdapat sekitar 30.000–35.000 gen fungsional yang menyandi sintesis berbagai jenis protein. Tingginya frekuensi mutasi dan seleksi dari genom tersebut, menyebabkan meningkatnya variasi genetik pada populasi manusia. Di dalam tiga milyar pasang basa DNA dari genom manusia, diperkirakan terdapat sekitar 1.6 juta–3.2 juta SNPs. Sebagian besar perbedaan manusia dipengaruhi oleh adanya perbedaan SNPs yang terjadi pada genomnya, dan hal ini seringkali dihubungkan dengan predisposisi penyakit tertentu<sup>7</sup>.

Faktor genetik bukanlah merupakan penyebab melainkan hanya kerentanan (*susceptibility*) seseorang terhadap munculnya suatu penyakit. Tidak semua individu yang memiliki kerentanan genetik, menderita penyakit secara klinis, sehingga interaksi antara faktor genetik dan makanan menjadi penting. Hal ini menjadi tantangan saat ini

dan dimasa yang akan datang, serta Genomik Nutrisional merupakan salah satu bidang ilmu yang diperkirakan dapat menjawab tantangan tersebut.

Nutrigenomik adalah studi mengenai dampak dari makanan (nutrient) terhadap kesehatan melalui perubahan genome, proteome, metabolome dan mengakibatkan perubahan pada faal tubuh. Melalui mekanisme tersebut, maka nutrigenomik mencoba untuk mendefinisikan kaitan antara nutrien yang spesifik dengan regime nutrient spesifik (diets) terhadap kesehatan manusia. Nutrigenomik merupakan dasar pemikiran untuk merumuskan suatu pemikiran *personalized nutrition* berdasarkan genotipe, dengan harapan nutrigenomik dapat digunakan untuk merumuskan *personalized dietary advice* atau *personalized dietary prevention*. Nutrigenetik mempunyai tujuan untuk mempelajari gen-gen yang rentan ini dan menyediakan intervensi nutrisi spesifik untuk individu-individu yang berisiko terhadap penyakit-penyakit tersebut. Nutrigenomik dan nutrigenetik merupakan dua sisi mata uang logam. Untuk mencapai tujuan diet individu (*personalized diet*), dampak-dampak dari nutrien terhadap metabolisme tubuh (gen-gen, protein, dan metabolit) dan pengaruh genotipe atas penyakit yang berhubungan dengan nutrien harus ikut dipertimbangkan. Pengetahuan ini dapat membuka jalan bagi penyusunan rekomendasi diet yang lebih baik berdasarkan faktor genetik individu dalam menurunkan risiko penyakit tidak menular<sup>5</sup>.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan genomik, diikuti dengan tersedianya metode pemeriksaan yang canggih dan cepat serta dipacu dengan berkembangnya ilmu bioinformatika, sudah seharusnya kita melakukan revisi terhadap pendekatan kesehatan masyarakat terutama tentang konsep pengobatan dan pencegahan penyakit. Individu dapat didiagnosis sebelum ia sakit sehingga para dokter mampu menentukan

kerentanan seseorang terhadap penyakit secara genetik dan melakukan tindakan pencegahan dan pengobatan dengan mengubah pola makan dan menghindari *host* dari makanan yang dapat menstimulasi terjadinya penyakit<sup>5</sup>.

#### **4. Implementasi Genomik Nutrisional pada Penyakit Tidak Menular**

Beberapa penyakit tidak menular merupakan hasil interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Salah satu penyakit yang menjadi masalah utama saat ini adalah penyakit hipertensi. Hipertensi merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas nilai normal, yaitu nilai sistolik  $\geq 140$  mmHg dan atau diastolik  $\geq 90$  mmHg (Kriteria *Join National Commitee / JNC VII*, 2003). Penyakit ini dapat memberi gejala berlanjut untuk suatu target organ, seperti otak, pembuluh darah dan otot jantung. Saat ini hipertensi sudah menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di Indonesia maupun di beberapa negara di dunia<sup>8</sup>. Hampir separoh penduduk dewasa Eropa dan seperempat penduduk dunia menderita hipertensi. Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES)* menunjukkan dari tahun 1999 – 2000 insiden hipertensi pada orang dewasa adalah 29% – 32%, ini berarti bahwa terdapat 58 – 65 juta orang menderita hipertensi di Amerika dan terjadi peningkatan 15 juta dari data tahun 1988 – 1991. Data WHO tahun 2015 menunjukkan sekitar 1,13 Miliar orang di dunia menyandang hipertensi, artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis hipertensi. Jumlah penyandang hipertensi terus meningkat setiap tahunnya, diperkirakan pada tahun 2025 akan ada 1,5 Miliar orang yang terkena hipertensi, dan setiap tahunnya 9,4 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasinya<sup>9</sup>. Prevalensi hipertensi di Indonesia adalah

25,8% pada tahun 2013, meningkat menjadi 34,1% tahun 2018. Penyakit hipertensi di Sumatera Barat juga cenderung meningkat. Pada tahun 1977 prevalensi hipertensi hanya 7,3% menjadi 31,2% pada tahun 2013<sup>1,4</sup>.

Hipertensi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting dan telah lama dikenal sebagai penyakit yang dapat memperpendek umur. Pada stadium dini penyakit ini seringkali tanpa keluhan dan gejala, serta tidak disadari oleh penderita, tetapi lambat laun dapat menyebabkan komplikasi yang berat pada organ tubuh. Hipertensi yang tidak terkontrol akan berisiko besar untuk berbagai jenis penyakit degeneratif lainnya seperti gagal jantung dan perdarahan otak, yang merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia<sup>10</sup>.

Sembilan puluh lima persen penyakit hipertensi tidak diketahui penyebabnya dan dikenal sebagai hipertensi primer atau esensial. Hipertensi cenderung merupakan penyakit keturunan. Jika salah satu dari orang tua menderita hipertensi maka 25% anaknya akan menderita penyakit yang sama. Apabila kedua orang tua menderita hipertensi, maka kemungkinan 60% anaknya akan menderita hipertensi<sup>11</sup>. Penelitian terhadap penderita hipertensi dikalangan orang kembar dan anggota keluarga yang sama menunjukkan bahwa pada kasus-kasus tertentu ada faktor keturunan yang berperan. Peran faktor genetik terhadap timbulnya hipertensi terbukti dengan ditemukannya kejadian bahwa hipertensi lebih banyak pada kembar monozigot (satu sel telur) dari pada heterozigot (berbeda sel telur). Seorang yang mempunyai sifat genetik hipertensi primer (esensial) apabila dibiarkan secara alamiah tanpa intervensi pola makan, gaya hidup dan lingkungan, maka dalam waktu sekitar 30-50 tahun akan timbul tanda dan gejala hipertensi dengan komplikasi<sup>12</sup>.

Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi

untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi tersebut. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan berkembangnya hipertensi primer adalah gangguan patologis pada sistem saraf pusat (CNS), sistem saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor, abnormalitas pada renal atau jaringan autoregulator yang mengatur proses ekskresi natrium, volume plasma, dan konstiksi arteriolar, abnormalitas humoral, termasuk renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAS), hormon natriuretik, atau hiperinsulinemia, defisiensi pada sintesis setempat substan vasodilator pada endotel vaskular, seperti prostasiklin, bradikinin, dan nitric oxide, atau peningkatan produksi substan vasokonstriktor seperti angiotensin II dan endotelin I, asupan natrium yang tinggi dan peningkatan hormon natriuretik di sirkulasi yang menghambat transpor natrium intraseluler, sehingga reaktivitas vaskular meningkat dan tekanan darah naik, peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler, menyebabkan fungsi otot polos vaskular berubah dan terjadi peningkatan tahanan vaskular perifer<sup>13</sup>.

Saat ini, paradigma biologi molekuler telah bergeser dari tekanan darah yang diregulasi oleh otak dan ginjal ke salah satu organ terluas dalam tubuh yaitu endotelium. Endotel pembuluh darah dapat memproduksi relaxing factor yang mempunyai karakteristik sebagai gas vasoaktif nitric oxide (NO) dan zat ini dapat mengatur tonus vaskuler. Dinding pembuluh darah adalah salah satu jalur pasif bagi sirkulasi sistem endokrin, tetapi perkembangan biologi molekuler dan vaskuler dalam penelitian hipertensi telah menunjukkan pentingnya peran pembuluh darah sebagai organ vital dalam patogenesis hipertensi. Saat ini paradigma biologi molekuler vaskuler telah bergeser dari tekanan darah yang diregulasi oleh otak dan ginjal ke salah satu organ terluas dalam tubuh yaitu endotelium<sup>13</sup>.

Sel pembuluh darah mempunyai mekanisme khusus dalam kanal ion yang berguna sebagai baroreseptor yang dapat mengubah fungsi sel sesuai dengan kondisi hemodinamik. Lebih dari itu, sel pembuluh darah dapat mengintegrasikan sinyal ini dan merespon dengan lokal mediator yang dapat mengubah tonus ataupun struktur vaskuler. Gangguan pada sistem seluler ini diduga mempunyai peranan penting dalam terjadinya hipertensi. Pembuluh darah dapat mengatur tonusnya sendiri melalui berbagai mekanisme yang sebelumnya tidak diketahui yaitu melalui mekanisme autokrin dan atau parakrin sistem vasoaktif. Salah satu mekanisme pengaturan dari pembuluh darah adalah kemampuan endotel pembuluh darah untuk memproduksi relaxing factor, yang mempunyai karakteristik sebagai gas vasoaktif. Faktor tersebut adalah zat nitric oxide (NO) yang mengatur tonus basal dan mempunyai kemampuan cloning gen untuk mengkode sintesis NO. Faktor parakrin ini diduga berperan dalam patogenesis hipertensi. Blok farmakologi jangka panjang pada NO dapat menyebabkan hipertensi dengan merusak organ tahap akhir, sebaliknya pemberian substrat L-arginin dapat memperbaiki kembali kadar NO<sup>13</sup>.

Senyawa NO sudah dikenal lebih dari dua dekade yang lalu, tetapi baru tahun 1980 diketahui mempunyai efek vasodilatasi terhadap pembuluh darah. Senyawa NO mempengaruhi sel otot polos pembuluh darah pada tingkat replikasi, transkripsi, translasi dan fungsi protein. Beberapa efek dari NO bersifat proteksi dan mengatur homeostasis vaskuler<sup>14</sup>. Produksi NO tergantung kepada distribusi dan stimulasi dari enzim nitric oxide synthase (NOS). Sampai saat ini sudah teridentifikasi tiga macam NOS yaitu endothelial NOS (eNOS, NOS III), neuronal NOS (nNOS, NOS II) dan inducible NOS (iNOS, NOS I). Enzim eNOS adalah suatu enzim

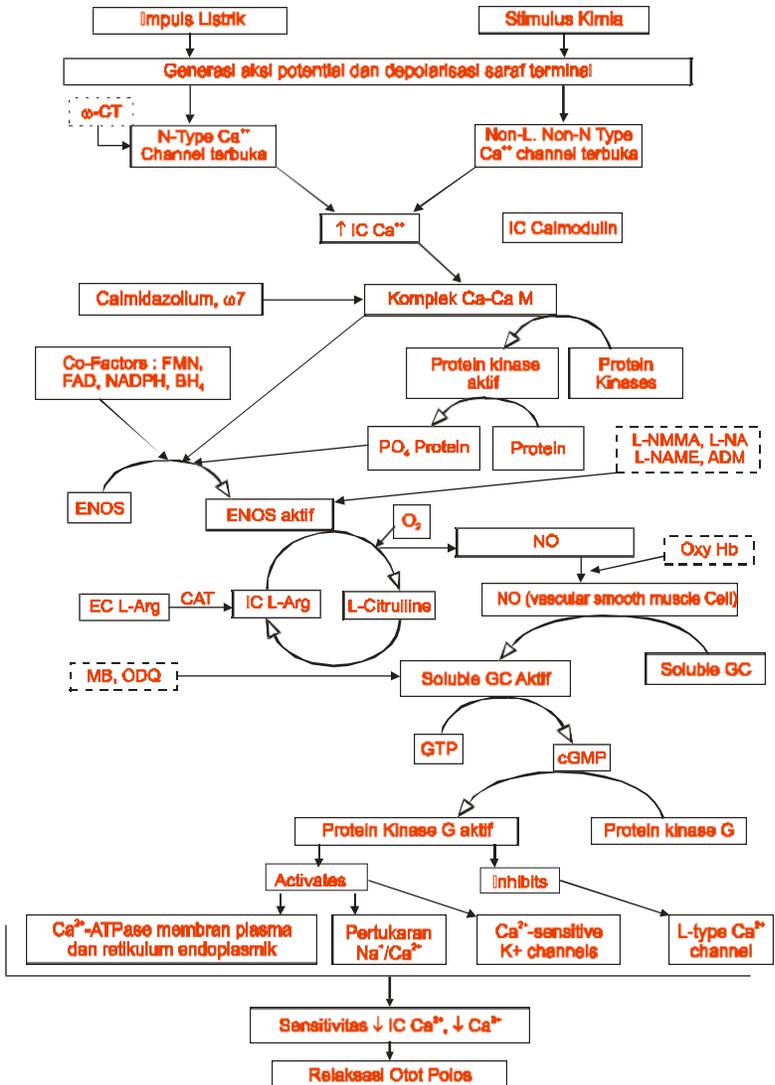
yang dihasilkan oleh gen eNOS3. Enzim ini mensintesis senyawa NO melalui reaksi konversi arginin menjadi sitrulin. Enzim eNOS diekspresikan oleh sel endotel dan trombosit. Aktivitasnya diatur oleh perubahan konsentrasi  $Ca^{+2}$  intraseluler dimana turnover dari  $Ca^{+2}$  akan mempengaruhi ikatan calmodulin ke eNOS. Asetilkolin dan shear stress meningkatkan aktivitas eNOS melalui aktivitas fosforilasi eNOS terhadap serin. Ekspresi iNOS dikontrol pada tingkat transkripsi sitokin dan produk mikrobial. Enzim iNOS telah diidentifikasi dari beberapa sel antara lain makrofag dan sel otot polos. Selain L-arginin, sintesis NO juga dipengaruhi oleh asam amino lainnya seperti L-Glutamin, L-Glutamat, L-ornitin, L-citrulin dan L-lysin<sup>14</sup> (Gambar 1).

Masing – masing bentuk enzim NOS mengandung iron protophorphyrin (heme), tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), flavin adenine dinucleotide dan flavin mono nucleotide. Enzim tersebut juga mempunyai tempat berikatan L-Arginin. Enzim NOS akan mengoksidasi asam amino L-arginin menjadi NO dan sitrulin. Reaksi ini menyebabkan terjadinya transfer lima elektron dari nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. Enzim bekerja sebagai homodimer yang bisa membagi fungsinya menjadi dua domain utama yaitu domain C-terminal reduktase dan domain N-terminal oksigenase. Aktivitas katalitik ditentukan oleh kehadiran heme dan kofaktor seperti tetrahydrobiopterin, flavin adenine dinucleotide, flavin mononucleotide dan calmodulin.

Senyawa NO tidak disimpan tetapi langsung dilepaskan setelah disintesis. Generasi NO diatur melalui perubahan ekspresi, aktivitas dari enzim NOS, melalui perubahan availabilitas dari aktivasi kofaktor atau molekul endogen inhibitor<sup>15</sup>. Senyawa NO dari endotel dianggap mediator ateroprotektif yang penting dan dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler. Senyawa ini tersebar secara merata pada dinding pembuluh darah,

sedangkan NO dari iNOS umumnya dihubungkan dengan efek sitotoksik, dan aksi tersebut yang menyebabkan merusakkan dinding pembuluh darah<sup>13</sup>.

Nitric oxide merupakan senyawa yang mempunyai peranan dasar dalam proteksi vaskuler. Peranan tersebut terdiri dari antiproliferatif, antiinflamasi, antitrombotik dan efek vasodilatasi pembuluh darah. Senyawa NO merupakan senyawa yang mempunyai half-life sangat pendek yaitu 3 – 5 detik. Pada otot polos vaskuler, NO akan mengaktivasi guanylate cyclase dengan menghasilkan cGMP . Senyawa cGMP dan prostasiklin bekerja sinergis untuk menurunkan agregasi trombosit<sup>14</sup>.



Gambar 1.

Sintesis NO Plasma dan Efek NO terhadap Pembuluh Darah<sup>16</sup>

## **Pengaruh NO terhadap dinding pembuluh darah**

### **1. Tonus vaskuler**

Pengaruh NO terhadap tonus dinding pembuluh darah pertama kali dipelajari 20 tahun yang lalu. Senyawa NO yang dihasilkan oleh sel endotel dapat menyebabkan relaksasi dinding pembuluh darah atau vasodilatasi. Inhibisi sintesis NO pada vaskuler baik secara farmakologi maupun desrupsi gen target, dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah. Penurunan kadar NO mempunyai peranan penting pada patogenesis hipertensi esensial, sebaliknya kadar NO yang tinggi yang terjadi pada shock septic, menyebabkan respon vasodilatasi yang berlebihan dan hipotensi<sup>14</sup>.

Senyawa NO dihasilkan pada sitosol sel endotel, kemudian menyebar ke sel otot polos pembuluh darah (vascular smooth muscle cells/VSMC) secara merata dan berikatan ke heme yang mengandung enzim soluble guanylyl cyclase (sGC). Aktivitas sGC akan menyebabkan peningkatan cGMP. Senyawa cGMP adalah senyawa yang akan menghambat voltage-gated  $Ca^{2+}$  channel dan mengaktivasi protein kinase G I (PKG I). Aktivasi PKG I menyebabkan fosforilasi protein di dalam retikulum sarkoplasmik termasuk  $Ca^{2+}$  dependent potassium channels, 1,4,5 inositoltriphosphate (IP3), reseptor cGMP kinase (IRAG) dan phospholamban. Fosforilasi protein tersebut akan menyebabkan sequestrasi  $Ca^{2+}$  ke dalam retikulum sarkoplasmik sehingga terjadi penurunan flux  $Ca^{2+}$  intraseluler. Penurunan flux  $Ca^{2+}$  mengakibatkan pembentukan ikatan Ca-calmodulin-myosin pada VSMC menurun, sehingga menyebabkan vasorelaksasi. Nitric Oxide secara tidak langsung dapat menghambat  $Ca^{2+}$ -dependent potassium channel pada VSMC<sup>14</sup>.

## 2. Adhesi trombosit

Senyawa NO yang dihasilkan oleh endotelium dan trombosit menghambat adhesi, agregasi dan menarik trombosit untuk membentuk trombus. Inhibisi NOS menyebabkan waktu perdarahan memendek dan dihubungkan dengan akumulasi trombosit pada dinding pembuluh darah. Pada kadar yang tinggi, NO yang dihasilkan iNOS dapat mencegah adhesi trombosit.

Kerja antitrombosit dari NO melalui cGMP. Senyawa NO dari sel endotel berdifusi ke trombosit dan kemudian berikatan dengan sGC, menyebabkan peningkatan aktivitas cGMP dan penurunan fluks  $\text{Ca}^{+2}$  intraseluler. Penurunan fluks  $\text{Ca}^{+2}$  dapat menghambat pembentukan konformasi aktif glikoprotein IIb/IIIa dan penurunan asosiasi trombosit dengan fibrinogen. Efek antitrombosit dari cGMP antara lain adalah :

- a. cGMP menghambat trombin mengaktivasi fosfoinositide 3-kinase (PI-3 kinase). Aktivasi PI3-kinase akan menyebabkan konformasi aktif glycoprotein IIb/IIIa, sehingga menimbulkan disagregasi trombosit.
- b. cGMP meningkatkan cAMP intraseluler secara tidak langsung dengan menghambat degradasi cAMP melalui fosfodiesterase III (PDE III). Peningkatan cAMP akan menyebabkan fosforilasi dan penurunan flux  $\text{Ca}^{+2}$ <sup>13</sup>.

## 3. Proliferasi sel otot polos vaskuler

Senyawa NO menghambat proliferasi VSMC. Sel otot polos secara normal tidak bergerak pada pembuluh darah dan proliferasinya dihubungkan dengan pertumbuhan yang progresif dari lumen arteri pada kasus aterosklerosis. Mekanisme NO dalam menghambat proses proliferasi

sel otot polos melalui cGMP-dependent dan cGMP-independent. Senyawa NO dapat meningkatkan cGMP, kemudian cGMP akan mengaktifasi protein kinase A (PKA). PKA merangsang transpor  $\text{Ca}^{+2}$  pada membran plasma dan retikulum sarkolemik sehingga terjadi penurunan flux  $\text{Ca}^{+2}$  intraseluler. Fakta membuktikan bahwa peningkatan  $\text{Ca}^{+2}$  intraseluler akan menimbulkan proliferasi VSMC. PKA bisa menghambat Raf-1 yaitu suatu molekul signaling intraseluler yang mengaktifasi cascade MAP kinase yang menyebabkan penurunan sintesis DNA. Senyawa cGMP juga mengatur c-myc dan p21, kedua senyawa ini menghambat siklus sel. Nitric Oxide juga dapat menurunkan proliferasi VSMC dengan cara langsung menghambat aktivitas arginase dan ornitin dekarboksilase dan tidak langsung menurunkan pembentukan poliamin, yaitu senyawa yang dibutuhkan untuk sintesis DNA<sup>14</sup>.

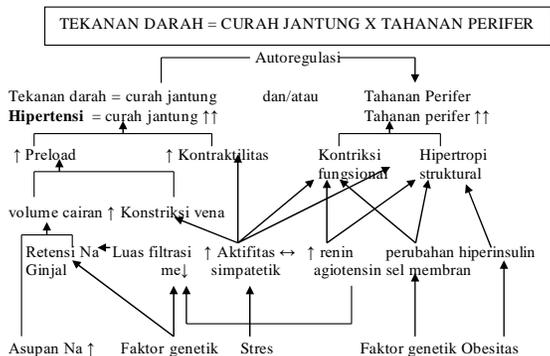
#### **4. Efek apoptosis NO terhadap sel endotel**

Senyawa NO memegang peranan penting dalam memodulasi proses apoptosis terhadap sel endotel. Apoptosis sel endotel vaskuler merupakan proses fisiologis, untuk membuang sel-sel yang rusak dari dinding pembuluh darah. Peningkatan apoptosis sel endotel dihubungkan dengan aterosklerosis. Mekanisme apoptosis dari NO antara lain merusak DNA, aktivasi C-JunN-Terminal kinase (JNK/Stres-A Protein Kinase (SAPK) yang akan mengaktifasi caspases; meningkatkan kadar ceramid intraseluler yang menyebabkan pelepasan sitokrom C, mengaktifasi caspases dan JNK/SAPK dan menekan ekspresi bcl-2 dan mengatur P53<sup>14</sup>.

## 5. Adhesi leukosit

Senyawa NO dapat merubah kemampuan leukosit untuk melengket pada endotel vaskuler. Apabila leukosit lengket, merupakan langkah yang penting pada respon inflamasi dan hal ini dihubungkan dengan proses aterosklerosis. Senyawa NO dapat mencegah adhesi leukosit dengan cara menghambat nuclear-factor KB (NF-KB). NF-KB akan meningkatkan ekspresi chemokin, monosit chemotaktik protein (MCP-1) dan glikoprotein adhesi molecul, VCAM-1. Faktor ini akan meningkatkan rekrutmen leukosit dan adhesi mereka ke endotelium. Senyawa NO akan menstabilkan ekspresi Ikb $\alpha$ , dengan cara menghambat aktivasi NF-KB dan juga dapat menghambat oksidasi Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)<sup>14</sup>.

Hipertensi essensial adalah penyakit multifaktorial yang timbul terutama karena interaksi antara faktor-faktor risiko. Kaplan (2002) menggambarkan beberapa faktor yang berperan dalam pengendalian tekanan darah yang mempengaruhi rumus dasar yaitu (Gambar 2)<sup>17</sup>:



**Gambar 2 Faktor-faktor yang berperan dalam pengendalian tekanan darah<sup>17</sup>**

Pada hipertensi esensial, kadar NO plasma berkurang sampai di bawah nilai basal. Hal ini akan menyebabkan efek vasodilatasi vasuler menurun, tahanan perifer meningkat. Peningkatan tahanan perifer akan mempengaruhi aliran darah ke ginjal. Glomerulus filtration rate (GFR) berkurang sehingga sistem renin angiotensin teraktivasi.

Sistem renin angiotensin mempunyai peranan yang sangat penting dalam pengaturan natrium dan air di ginjal. Sistem ini umumnya mengatur tekanan darah dengan mengontrol volume cairan ekstraseluler dan melalui kerja zat vasoaktif angiotensin II. Renin dilepaskan dari aparatus jukstaglomeruler ginjal. Masuk ke dalam darah melalui arteriol eferen dan kemudian berperan pada plasma globulin yang disebut renin substrat atau angiotensinogen melepaskan angiotensin I. Ini diubah menjadi angiotensin II oleh angiotensin converting enzyme (ACE). Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat dan mampu menimbulkan hipertensi<sup>18</sup> (Gambar 3).



**Gambar 3.**  
**Pengaruh sistem rennin angiotensin terhadap tekanan darah<sup>18</sup>**

Angiotensin II akan mempengaruhi kontraksi otot jantung, merangsang pelepasan aldosteron dan katekolamin dari medula adrenal, meningkatkan aktivitas saraf simpatis, mempengaruhi penyerapan garam dan air pada epitel usus halus dan ginjal<sup>19</sup>.

## 5. Genomik Nutrisional dan Hipertensi

Beberapa gen sudah teridentifikasi berhubungan dengan kejadian hipertensi, salah satunya adalah gen eNOS3. Gen eNOS3 adalah gen yang mengendalikan produksi gas vasoaktif NO. Gen ini pertama kali dikloning pada tahun 1993, berlokasi pada kromosom 7q35-36 dengan panjang 4,4 kb, terdiri dari 26 exon yang akan mengkode protein 135 kD dan memiliki 1.203 macam asam amino. Varian dari gen eNOS3 belum semuanya teridentifikasi, tetapi banyak penelitian dipusatkan kepada tiga varian yaitu -786T>C, intron 4a4b dan Glu298Asp<sup>20</sup>.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa polimorfisme gen eNOS3 memberikan faktor risiko yang berbeda antara etnik Asia dengan nonAsia terhadap hipertensi. Etnik Asia dengan varian gen eNOS3 Glu298Asp dan -786T>C mempunyai faktor risiko lebih rendah menderita hipertensi dibandingkan nonAsia sedangkan untuk intron 4a4b kedua etnik mempunyai faktor risiko yang sama. Polimorfisme Glu298Asp berhubungan nyata dengan kejadian hipertensi esensial pada masyarakat Jepang<sup>16</sup>. Penelitian yang sama juga dilakukan terhadap masyarakat Korea. Hasil penelitian ini melaporkan bahwa varian -786T>C dan intron 4a4b berhubungan bermakna dengan kejadian hipertensi<sup>21</sup>.

Gen eNOS3 adalah gen yang mengekspresikan senyawa Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS). Senyawa ini merupakan suatu enzim yang tersebar pada otot polos. Enzim tersebut mengkatalisis reaksi asam amino L-arginin menjadi sitrulin dan nitric oxide. Senyawa NO merupakan suatu endothelium-derived relaxing factor (EDRF) yang dalam kondisi fisiologis dilepaskan dari sel endotel sebagai respon terhadap asetilkolin dan peningkatan kalsium intraseluler. Senyawa NO dapat menyebabkan relaksasi vaskular dan berperan sebagai regulator tonus otot polos melalui aktivasi soluble guanylate cyclase dan memperbaiki

perfusi jaringan dengan menghambat adhesi dan agregasi trombosit serta menghambat adhesi leukosit pada permukaan endotel. Senyawa NO secara tidak langsung juga dapat menyebabkan vasorelaksasi pembuluh darah dengan cara menghambat pelepasan renin dan norepinefrin<sup>21</sup>.

Pada penderita HET, sintesis NO di bawah nilai basal. Hal ini akan menyebabkan efek vasodilatasi terhadap pembuluh darah menurun sehingga terjadi peningkatan tahanan perifer. Penurunan kemampuan vasodilatasi pembuluh darah juga terjadi pada kapiler di ginjal, keadaan ini akan mengakibatkan glomerulus filtration rate (GFR) menurun, sistem renin angiotensin teraktivasi dan akhirnya terjadi peningkatan tekanan darah. Senyawa NO yang berasal dari endotelium dianggap sebagai suatu senyawa yang bersifat ateroprotektif sehingga gangguan pada sintesis NO dihubungkan dengan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskuler (PKV). Senyawa NO di dalam darah juga akan berikatan dengan homosistein membentuk senyawa S-NO-Hcy, homosistein darah akan menurun, hal ini akan menyebabkan risiko hiperhomosistein terhadap hipertensi akan berkurang<sup>16,21</sup>

Setiap polimorfisme gen eNOS3 menunjukkan mekanisme yang berbeda terhadap sintesis NO dan fungsi endotel. Pada varian Glu298Asp terjadi penurunan ketersediaan biologi dari NO, sedangkan populasi dengan varian -786T>C akan mengalami penurunan respon endotel terhadap rangsangan asetilkolin dan intron 4a4b menyebabkan ekspresi protein gen eNOS3 menurun<sup>16</sup>.

Pada penderita hipertensi esensial, disamping kemampuan gen eNOS3 dalam mensintesis NO menurun, pola makan tidak seimbang akan memperburuk produksi NO. Pola makan seperti tinggi lemak dan rendah buah-buahan serta sayur-sayuran sebagai sumber antioksidan diduga sebagai faktor lingkungan yang dapat mempercepat

terjadinya hipertensi esensial . Beberapa zat gizi yang mempengaruhi kadar NO plasma adalah antioksidan vitamin A, vitamin C, vitamin E dan flavonoid. Zat gizi tersebut dapat meningkatkan sintesis NO, sedangkan asupan lemak memberikan efek yang berbeda. Diet tinggi lemak akan menekan sintesis NO sedangkan diet tinggi omega-3 dapat memperbaiki sintesis NO.

Penelitian Vinod *et al* (2002) melaporkan pemberian all-trans-retinoic acid dapat meningkatkan sintesis NO pada hewan percobaan. Senyawa ini mengatur aktivitas enzim dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH), enzim yang mempengaruhi metabolisme asymmetric dimethylarginine (ADMA). ADMA adalah senyawa yang kompetitif dengan enzim NOS . Pada tahun 2003, Livius *et al* melakukan penelitian tentang efek pemberian vitamin C dan vitamin E jangka panjang terhadap aktivitas NOS pada hewan percobaan. Pada penelitian ini didapatkan relaksasi maksimal secara bermakna lebih besar pada kelompok yang diberi vitamin C dibandingkan vitamin E. Kelompok yang diberi vitamin C secara bermakna meningkat aktivitas enzim NOS tetapi tidak mempengaruhi ekspresi protein NOS pada ke dua kelompok. Penelitian yang sama juga dilakukan oleh Ulker *et al* (2003), peneliti melaporkan bahwa pemberian vitamin C dan E dapat memperbaiki fungsi endotel, menurunkan produksi radikal superoksid, meningkatkan aktivitas NOS dan produksi NO<sup>22,23,24</sup>.

Flavonoid merupakan derivat polifenol dari diphenylpyrans, merupakan senyawa yang hanya ditemukan pada tumbuh-tumbuhan. Senyawa ini mempunyai efek ateroprotektif yang meliputi efek antioksidan yang sangat kuat , meningkatkan kemampuan trombosit untuk melepaskan NO dan menghambat pembentukan trombus. Pemberian jus anggur selama 14 hari terhadap laki-laki sehat menyebabkan penurunan agregasi trombosit, sintesis

NO meningkat dan produksi radikal superoksida menurun<sup>25</sup>

Penelitian Lopez *et al* (2005) mengenai efek omega-3 terhadap aktivitas NOS. Penelitian ini melaporkan bahwa kelompok yang mengkonsumsi minyak kaya omega-3 secara bermakna aktivitas NOS dan cGMP lebih tinggi dengan rasio L-arginin/citrulin lebih rendah dibandingkan kelompok dengan diet minyak kaya omega-6. Hal ini disebabkan karena omega-3 dapat meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sehingga dapat menstimulasi aktivitas NOS. Penelitian tentang pengaruh lemak terhadap kadar NO plasma juga dilakukan oleh Cook *et al* (2004). Hewan percobaan diberi diet tinggi lemak dan diet biasa. Hasil penelitian ini adalah, kelompok yang diberi diet tinggi lemak produksi NO 60% lebih rendah dibandingkan kelompok diet biasa dan tekanan darah secara bermakna lebih tinggi<sup>26,27</sup>.

Diet tinggi lemak akan menyebabkan peningkatan asam lemak dalam darah (lipotoxicity). Paparan kronis asam lemak kadar tinggi, khususnya dalam suasana hiperglikemia, akan menyebabkan hambatan terhadap ekspresi gen insulin (insulin gen expression). Peningkatan saturated fatty acid dalam serum berdampak sama dengan hiperglikemia yakni memicu disfungsi sel beta dan apoptosis. Sebaliknya mono unsaturated fatty acid (MUFA) tidak akan memberikan efek yang sama bahkan lebih bersifat preventif. Peningkatan asam lemak darah juga akan menyebabkan uptake glukosa oleh sel otot menurun. Dampak dari hal di atas akan menimbulkan keadaan hiperglikemia<sup>28,29</sup>.

Pada lapisan otot pembuluh darah, keadaan hiperglikemia akan menghilangkan daya apoptosis jaringan terhadap proliferasi tunika muskularis, sehingga memicu proses aterosclerosis. Disamping itu juga akan menyebabkan pembentukan superoksida yang berlebihan pada mitokondria. Hal ini memberi dampak buruk pada endotel melalui jalur molekular signaling yang diaktivasi oleh

hiperglikemia. Bersamaan dengan itu, produksi superoksida dari mitokondria akan mengaktivasi faktor inflamasi COX-2 dari monosit yang akan memicu aterosclerosis<sup>30</sup>.

Kelebihan superoksida hasil produksi mitokondria secara langsung memberi efek inhibisi terhadap enzim nitric oxide synthase (NOS). Inhibisi pada enzim ini menyebabkan sintesis NO akan menurun<sup>31</sup>. Penelitian tentang polimorfisme gen eNOS3 pada Etnik Minangkabau sudah pernah kami lakukan. Pada penelitian ini, subjek yang mengalami hipertensi, 52.46% memiliki gen mutan. Pada kelompok hipertensi dengan gen mutan kami dapatkan kadar NO plasma adalah  $26.91 \pm 15.40 \mu\text{M/L}$ , hasil ini masih pada level normal ( $25 - 45 \mu\text{M/L}$ ) tetapi berada pada kadar normal paling rendah. Individu yang memiliki gen eNOS3 mutan tentu harus berhati-hati, gaya hidup dan pemilihan makanan yang tidak tepat tentu akan menyebabkan kadar NO yang sudah berada pada level normal rendah akan turun ke level tidak normal. Apabila kadar NO plasma tidak normal, kemampuan vasodilatasi pembuluh darah akan berkurang, sehingga tekanan darah akan cenderung naik<sup>32</sup>.

Etnik Minangkabau adalah masyarakat yang sebagian besar bertempat tinggal di Sumatera Barat. Masyarakat ini mempunyai pola makan yang khas yaitu tinggi lemak dengan rendah buah dan sayur sebagai bahan makanan yang banyak mengandung zat gizi yang bersifat protektif.. Sumber asam lemak pada umumnya didapatkan dari minyak kelapa dan santan, tetapi akhir-akhir ini terjadi transisi penggunaan sumber lemak dari minyak kelapa ke bahan sumber minyak yang lain seperti minyak kelapa sawit dan minyak jagung. Minyak kelapa adalah sumber lemak jenuh yang kaya akan asam lemak rantai pendek dan sedang. Asam lemak jenis ini dalam proses pencernaan dan metabolisme lebih sederhana bila dibandingkan asam lemak rantai panjang seperti yang terdapat pada minyak goreng lainnya.

Akibat dari proses yang sederhana tersebut, asam lemak dari minyak kelapa lebih mudah teroksidasi menjadi energi sehingga risiko peningkatan asam lemak di dalam darah dapat dihindari. Efek preventif dari minyak kelapa terhadap penyakit hipertensi sudah banyak diteliti tetapi penelitian yang melihat efek biomolekuler belum banyak ditemukan.

Pola makan tinggi lemak dan rendah buah-buahan serta sayur-sayuran sebagai sumber antioksidan diduga sebagai faktor lingkungan yang dapat mempercepat terjadinya hipertensi esensial. Asupan lemak akan memberikan efek yang berbeda. Diet tinggi lemak dapat menekan sintesis NO sedangkan diet tinggi omega-3 dapat memperbaiki sintesis NO.

Efek pemberian minyak kelapa terhadap sintesis NO juga telah kami lakukan terhadap subjek hipertensi yang memiliki alel Heterozigot GT (Varian Gen eNOS3) di Kota Padang. Subjek penelitian dibagi atas tiga kelompok dan diberi menu sebesar 1700 Kal selama satu bulan dengan sumber minyak yang digunakan adalah minyak kelapa, kelapa sawit dan minyak jagung. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa makanan yang diolah dengan minyak kelapa baik dalam bentuk minyak maupun santan dengan jumlah sesuai anjuran, secara signifikan dapat meningkatkan ekspresi dari gen eNOS3 yang dinilai dari kadar enzim NOS dan kadar NO plasma.

Selain asupan lemak, natrium juga merupakan zat gizi yang berhubungan dengan hipertensi. Natrium termasuk mineral makro yang merupakan kation utama dalam cairan ekstraseluler, 35 - 40% natrium terdapat dalam kerangka tubuh dan di dalam cairan saluran cerna, cairan empedu dan pankreas<sup>31</sup>, 90 - 99% natrium yang dikonsumsi diabsorpsi di usus halus secara aktif, kemudian dibawa aliran darah ke ginjal untuk disaring dan dikembalikan ke aliran darah dalam jumlah yang cukup untuk mempertahankan kadar natrium dalam darah. Kelebihan natrium akan diekskresikan melalui urine. Pengeluaran natrium ini diatur oleh hormon aldosteron, yang dihasilkan kelenjar adrenal ginjal bila kadar natrium menurun. Pada keadaan normal, natrium yang dikeluarkan melalui urin setara dengan natrium yang dikonsumsi<sup>33</sup>.

Fungsi natrium sebagai kation utama dalam cairan ekstraseluler adalah menjaga keseimbangan cairan dalam kompartemen tersebut, mengatur tekanan osmotik untuk menjaga cairan tidak keluar dari darah dan masuk ke dalam sel. Natrium juga menjaga keseimbangan asam basa di dalam tubuh, berperan dalam transmisi saraf dan kontraksi otot. Natrium berperan pula dalam absorpsi glukosa dan sebagai alat angkut zat-zat gizi lain melalui membran, terutama melalui dinding usus sebagai pompa natrium<sup>34</sup>.

Makanan sehari-hari biasanya cukup mengandung natrium yang dibutuhkan tubuh, sehingga tidak ada penetapan kebutuhan natrium sehari. Taksiran kebutuhan natrium sehari untuk remaja dan orang dewasa adalah 500 mg. Kebutuhan natrium ini didasarkan kepada kebutuhan untuk pertumbuhan, kehilangan natrium melalui keringat dan sekresi lain. Penduduk di negeri panas membutuhkan lebih banyak natrium daripada penduduk di negeri dingin. Sumber utama natrium adalah natrium klorida (garam dapur), penyedap masakan (monosodium glutamat=MSG),

pengawet makanan (sodium benzoat dan sodium carbonat), dan makanan yang diawetkan dengan garam<sup>35</sup>.WHO menganjurkan pembatasan konsumsi garam dapur hingga 6 gram sehari atau ekuivalen dengan 2400 mg natrium<sup>33</sup>. Peranan natrium dalam patogenesis hipertensi telah lama diketahui. Pada populasi dengan konsumsi garam natrium yang tinggi, penyakit hipertensi lebih banyak ditemukan. Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraselular meningkat. Untuk menormalkannya cairan intraselular ditarik keluar sehingga volume cairan ekstraselular meningkat. Meningkatnya volume cairan ekstraselular tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah sehingga menimbulkan hipertensi<sup>33</sup>. Peranan natrium dalam meningkatkan tekanan darah dapat dihubungkan dengan beberapa mekanisme diantaranya NaCl dapat mengaktifkan Angiotensin II, mempengaruhi fungsi sel endotelium dan vaskuler dan mempengaruhi struktur arteri sehingga menimbulkan

kekakuan arteri<sup>36</sup>.

Terapi gizi yang diberikan pada semua pasien hipertensi saat ini adalah restriksi natrium. Namun, respon tekanan darah terhadap peningkatan dan penurunan asupan natrium masih heterogen, karena hanya sekitar 15% penderita hipertensi yang peka terhadap asupan natrium sedangkan 85% lainnya, menghilangkan natrium dari diet tidak berpengaruh pada tekanan darah mereka. Perbedaan ini disinyalir karena adanya faktor genetik yang mempengaruhi tingkat sensitifitas tubuh terhadap asupan natrium<sup>37</sup>

Beberapa Gen yang terlibat dalam regulasi tekanan darah serta berhubungan dengan kadar natrium adalah gen sistem renin-angiotensin yang mengkode angiotensinogen (AGT), enzim pengonversi angiotensin (ACE), dan aldosteron sintetase (CYP11B2), gen transpor natrium / metabolisme seperti encoding epithelial sodium channel (ENaC) subunits, adducin, and 11B-hydroxysteroid dehydrogenase (ENaC), adducin, dan 11B-hydroxysteroid dehydrogenase. Gen ini sudah terbukti mengatur derajat sensitifitas seseorang terhadap asupan garam<sup>37</sup>.

Sistem renin angiotensin (RAS) adalah salah satu faktor penting yang mengatur tekanan darah (BP) serta keseimbangan cairan dan elektrolit dan memiliki peran penting dalam patogenesis hipertensi dan kerusakan organ target. Gen Angiotensin-I converting enzyme (ACE) adalah salah satu gen yang paling banyak dipelajari karena peran kunci yang dimainkannya dalam sistem renin-angiotensin (RAS). Angiotensin-I converting enzyme (ACE) mengkatalisis konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, peptida yang merangsang vasoaktif dan aldosteron, dan menonaktifkan bradikinin. Gen ACE terletak pada kromosom 17q23 dan terdiri dari 26 ekson dan 25 intron. Polimorfisme (I / D) pada gen ini mengacu pada sekuens berulang Alu yang

panjangnya 287 bp, pada intron 16, menghasilkan tiga genotipe, homozigot DD dan II homozigot dan heterozigot ID. Polimorfisme I / D alel DD memiliki konsentrasi ACE plasma dan jaringan yang lebih tinggi daripada heterozigot ID dan homozigot II.

Polimorfisme ini baru-baru ini terlibat dalam patogenesis hipertensi esensial. Polimorfisme Gen ACE (I / D) dikaitkan dengan peningkatan aktivitas serum ACE dan peningkatan risiko hipertensi esensial dan komplikasinya. Individu yang memiliki polimorfism gen ini memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian hipertensi karena polimorfisme gen tersebut mempunyai tingkat sensitifitas yang tinggi terhadap asupan natrium. Diet rendah natrium sangat sesuai pada penderita hipertensi dalam rangka pengendalian tekanan darah dan juga sangat berperan dalam pencegahan terjadinya hipertensi pada kelompok yang berisiko secara genetik. Penelitian Tchelougou, dkk (2015) melaporkan bahwa 50% orang afrika dan 40% orang asia memiliki gen ACE varian DD dan secara bermakna berhubungan dengan hipertensi. Hasil yang sama juga dilaporkan Hamid, dkk bahwa individu yang memiliki gen ACE varian DD memiliki kadar enzim ACE lebih tinggi dibandingkan individu dengan varian ID dan II. Kadar enzim ACE yang tinggi menjadikan individu tersebut lebih rentan terhadap asupan garam. Gen ACE varian DD lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada wanita. Perbedaan materi genetik yang dimiliki seseorang akan membuat perbedaan rekomendasi diet yang akan ditetapkan dalam upaya pencegahan dan terapi hipertensi<sup>38,39</sup>.

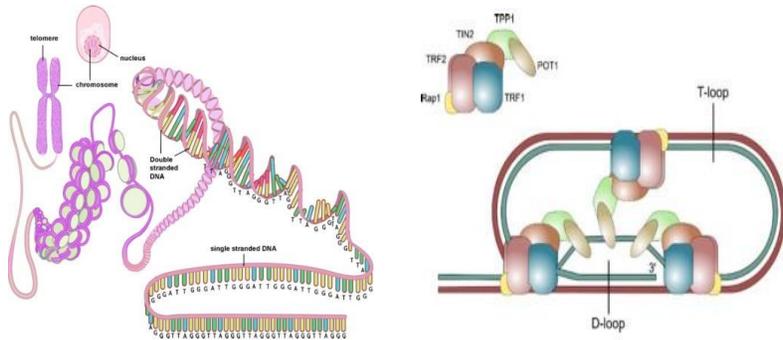
## **6. Genomik Nutrisional dan Proses Penuaan**

Selain gen-gen yang sudah disampaikan di atas, nutrigenomik juga dapat diaplikasikan sebagai salah satu cara untuk menunda terjadinya penuaan. Proses penuaan

merupakan faktor yang tidak bisa diabaikan dalam munculnya penyakit kronis. Di era globalisasi ini, proses penuaan merupakan masalah yang sangat besar, terutama karena pola makan dan aktivitas yang buruk, sehingga terjadi penuaan dini. Penuaan ini terjadi karena adanya perubahan secara molekular, seluler dan tingkatan organisme. Proses penuaan ini dapat diukur melalui pemeriksaan biomarker untuk proses penuaan dan kelangsungan hidup yaitu melalui pengukuran panjang telomere. Telomer adalah urutan basa nukleoprotein berulang pada ujung kromosom, biasanya terdiri dari TTAGGG yang berfungsi untuk menjaga stabilitas genom<sup>40</sup>.

Telomer mempunyai dua fungsi penting. Di satu sisi, telomer berfungsi dalam menjaga ujung kromosom agar terhindar dari rekombinasi dan degradasi yang tidak diinginkan. Di sisi lain, telomer berperan penting selama replikasi DNA dengan cara mencegah hilangnya pengkodean DNA. Disfungsi telomer mengaktifkan respon kerusakan DNA dan menyebabkan sel mengalami pemendekan<sup>41</sup>.

Pemeliharaan telomer bergantung kepada kompleks protein telomer yang dikenal dengan telosom atau shelterin yang membentuk dua loop internal yaitu D-loop dan T-loop. Kompleks Shelterin dirancang untuk melindungi ujung kromosom dari erosi dan fusi serta dibentuk oleh protein yang berbeda seperti telomeric repeat binding protein 1 dan 2 (TRF1 dan TRF 2) yang dapat berikatan dengan DNA untai ganda. Protein lain yang berhubungan dengan telomer yaitu protein protection of telomere 1 (POT1) yang dapat berikatan dengan DNA untai tunggal dan penting untuk membentuk D-loop. Protein lain yang termasuk ke dalam kompleks shelterin adalah repressor activator protein 1 (Rap1), TPP1 dan TRF1-interacting nuclear factor 2 (TIN2)<sup>42</sup>. Struktur telomer dapat dilihat pada gambar 4.



**Gambar 4. Struktur Telomer<sup>42</sup>**

Pemendekan telomer yang progresif menyebabkan penuaan, apoptosis, atau transformasi onkogenik dari sel somatik. Telomer yang lebih pendek dikaitkan dengan peningkatan kejadian penyakit dan kelangsungan hidup yang jelek<sup>40</sup>.

Pemendekan telomere dan akumulasi kerusakan seluler menyebabkan terjadinya penuaan dan kerusakan sel yang berdampak pada malfungsi organ tubuh, peningkatan resiko menderita penyakit kronik dan kematian dini. Proses penuaan yang terjadi di tingkat organ dapat menurunkan fungsi metabolik dari organ tersebut sehingga menyebabkan timbulnya PTM<sup>43</sup>.

Pada setiap pembelahan sel normal, telomer akan memendek sebanyak 50 – 200 bp<sup>40</sup>. Secara normal, terjadi pemendekan telomer dimana sel-sel diploid yang normal kehilangan telomer pada setiap pembelahan sel. Kultur sel memperlihatkan terbatasnya umur hidup berdasarkan panjangnya telomer yang terpotong. Panjang telomer pada manusia secara normal berkurang sekitar 24,8-27,7 pasangan basa per tahun<sup>44</sup>.

Pemendekan telomer terjadi secara terus menerus setiap kali pembelahan sel. Hal ini disebabkan oleh ketidakmampuan enzim DNA polimerase melakukan replikasi hingga bagian akhir ujung DNA. Ketidakmampuan enzim DNA polimerase ini berakibat terjadi pemendekan telomer pada setiap kali pembelahan sel yang dikenal sebagai *end replication problem*. Masalah akhir replikasi ini menyebabkan 50–200 nukleotida hilang dengan setiap siklus replikasi. Fase penuaan ini dapat berlanjut pada kematian sel atau apoptosis. Akumulasi penuaan sel pada jaringan dapat mempengaruhi fungsi dan kapasitas regenerasi jaringan yang berkontribusi dalam penuaan organisme. Pemendekan telomer ini juga berhubungan dengan beberapa penyakit terkait umur, seperti diabetes, aterosklerosis, kanker dan Alzheimer<sup>45</sup>.

Pemendekan telomer secara alami dan terprogram bertambah seiring dengan penambahan usia. Panjang telomer juga dipengaruhi oleh keseimbangan antara faktor yang mempercepat dan yang mencegah terjadinya pemendekan telomer. Stres oksidatif merupakan hal yang paling berperan dalam mempercepat pemendekan telomer sedangkan aktivitas antioksidan endogen dan enzim telomerase berperan memproteksi panjang telomer<sup>45</sup>. Stres oksidatif dan inflamasi merupakan faktor penentu utama terjadinya erosi telomer. Stres oksidatif yang terakumulasi menyebabkan kerusakan telomer yang menyebabkan kromosom menjadi tidak stabil. Enzim telomerase mengatasi hal tersebut dengan membuat rantai DNA tambahan yang terdiri dari urutan nukleotida yang berulang dan merupakan bagian dari telomer. Kekurangan enzim telomerase menyebabkan percepatan pemendekan telomer. Telomer secara konsekuen telah digunakan sebagai biomarker dalam penuaan secara biologis dan sebagai marker prognostik dari resiko penyakit kronik<sup>46</sup>.

Telomerase berperan dalam perbaikan kromosom melalui kemampuannya dalam menambah sekuen DNA pada ujung kromosom untuk mengkompensasi kehilangan selama proses replikasi. Telomerase dipengaruhi oleh aktivitas telomerase RNA component (TERC) dan telomerase reverse transcriptase (TERT). TERC berfungsi menyediakan template untuk membuat urutan berulang DNA telomerase, selanjutnya TERT membentuk segmen DNA baru dan menambahkannya pada ujung kromosom. Jika tidak ada telomerase maka akan terjadi pemendekan telomer, penuaan sel dan apoptosis.

Terdapat beberapa polimorfisme gen yang mengatur regulasi telomer, salah satunya gen TERT. Gen TERT merupakan gen yang berperan dalam menjaga telomer dari pemendekan yang progresif. Gen TERT terletak pada 5p15.33 yaitu pada lengan pendek (p) kromosom 5 pada posisi 15,33. Polimorfisme gen TERT dapat menyebabkan gangguan fungsi gen TERT sehingga protein TERT yang terdiri dari RNA telomerase dan domain telomerase spesifik terganggu. Terdapat empat SNP gen TERT yang berhubungan dengan panjang telomere yaitu SNP rs2736108, rs7705526, rs7705526 and rs2736108 dan SNP rs7705526 mempunyai pengaruh paling besar terhadap panjang telomer<sup>47</sup>.

Pemendekan telomer yang terlalu cepat akan berimplikasi terhadap proses penuaan terhadap semua organ, termasuk organ terluas dalam tubuh yaitu endotel pembuluh darah. Penuaan yang cepat pada endotel ini, akan mempengaruhi kemampuan endotel dalam menghasilkan enzim NOS melalui ekspresi gen eNOS3.

Hasil penelitian kami yang dilakukan pada laki-laki dan wanita etnik Minangkabau menemukan rerata telomer baik pada laki-laki dan wanita lebih pendek dibandingkan telomer beberapa negara lainnya di Asia dan 70,6% wanita etnik minangkabau memiliki varian gen TERT rs2736098.

Terdapat hubungan yang bermakna kadar estrogen plasma dengan panjang telomer pada wanita premenopause di Kota Padang. Temuan ini memungkinkan kita mengembangkan potensi fitoestrogen sebagai pengganti estrogen pada wanita yang memasuki usia menopause agar proses pemendekkan telomer dapat dikurangi dan munculnya penyakit kronis dapat dicegah.

Vitamin D merupakan mineral yang penting bagi perlindungan telomer. Vitamin ini pertama kali ditemukan oleh McCollum sebagai komponen aktif dari minyak ikan cod yang menyembuhkan rakhitis dan lima puluh tahun kemudian Deluca menemukan metabolik aktif vitamin D di ginjal<sup>48</sup>. Prekursor vitamin D dalam bentuk sterol terdapat pada hewan (7-dehydrocholesterol) dan tumbuhan (ergosterol). Kedua bentuk ini akan diubah menjadi provitamin D (D3-cholecalciferol dan D2-ergocalciferol) dengan bantuan sinar ultraviolet dan selanjutnya menjadi senyawa aktif di ginjal. Vitamin D3 di konversi di hati menjadi senyawa metabolik aktif 25-hydroxycholecalciferol (25 OHD), senyawa ini lima kali lebih poten dari vitamin D3. Bentuk aktif vitamin D3 lainnya adalah 1.25-dihydroxycholecalciferol (1.25(OH)<sub>2</sub>D3) merupakan senyawa yang mempunyai kekuatan sepuluh kali lebih poten dari vitamin D3 dan ini dihasilkan di ginjal. Sintesis Calcitriol diatur oleh kadar kalsium dan phosphorus, dibawah kendali hormon paratiroid (PTH). Penyerapan vitamin D di usus dengan bantuan lipid dan garam empedu. Vitamin D yang berasal dari kulit maupun usus akan diikat oleh vitamin D plasma binding protein (DBP) untuk dibawa ke hati, kulit, otak, tulang dan jaringan tubuh lainnya. Sterol yang berasal dari hewan ditemukan pada lapisan epidermal kulit, dan ini merupakan bentuk yang paling efisien untuk dikonversi menjadi provitamin D3-cholecalciferol oleh sinar ultraviolet. Provitamin D yang terbentuk tergantung dari intensitas sinar ultraviolet, penggunaan tabir surya

dan pigmentasi kulit. Status vitamin D dapat diukur melalui alkalin phosphatase serum atau kadar kalsium<sup>48</sup>.

Vitamin D berperan pada sistem imunitas, reproduksi, sekresi insulin dan difrensiasi keratosit. Calcitriol meningkatkan absorpsi calcium di usus dengan merangsang sintesis calcium binding protein pada brush border dari mukosa usus halus. Selain itu, calcitriol juga mestimulasi aktifitas transpor phosphate. Vitamin D juga memobilisasi calcium dari tulang dan meningkatkan reabsorpsi calcium di tubular ginjal. Bahan makanan sumber vitamin D dapat diperoleh dari berbagai bahan makanan, seperti kuning telur, daging merah (misalnya, daging sapi), sarden, salmon, tuna, hati, serta makanan yang diperkaya vitamin D lainnya<sup>48</sup>.

Terdapat dua mekanisme potensial yang dapat menjelaskan efek proteksi vitamin D terhadap proses pemendekkan telomer. Vitamin D aktif akan menurunkan mediator peradangan sistemik, seperti interleukin-2 dan tumor necrosis factor- $\alpha$ . Reseptor vitamin D secara umum diekspresikan pada limfosit T dan B, natural killer cells, dan monosit, dan melalui regulasi penurunan sitokin dan faktor pro-inflamasi lainnya, vitamin D aktif bekerja sebagai anti-inflamasi dan anti-proliferasi, yang akan mempengaruhi turnover leukosit. Sel leukosit memiliki reseptor untuk bentuk aktif vitamin D (1,25-dihidroksivitamin) yang mendukung efek langsung vitamin D pada sel-sel ini. Efek penghambatan vitamin D pada respon inflamasi juga menunjukkan hubungan potensial antara vitamin D dan dinamika telomere (panjang dan tingkat erosi) pada leukosit, sehingga vitamin D akan mengurangi tingkat erosi dari telomer. Peradangan dan stres oksidatif adalah penentu utama dalam biologi penuaan dan dinamika ini dipengaruhi oleh vitamin D<sup>49</sup>.

Penelitian yang kami lakukan pada 96 orang wanita premenopause berusia 45-55 tahun menunjukkan semakin tinggi kadar 25 (OH)D, maka semakin panjang telomer responden penelitian. Terdapat korelasi positif yang bermakna dengan kekuatan sedang antara kadar vitamin 25 (OH)D dengan panjang telomer ( $r=0,213, p=0,038$ ).

## **7. Kesimpulan**

Dari paparan di atas dapat kita simpulkan bahwa pedoman diet (*Dietary Guidelines*) yang dirumuskan melalui kajian nutrigenomik dan nutrigenetik dapat digunakan sebagai sebuah perspektif baru dalam upaya pengendalian penyakit tidak menular.

## UCAPAN TERIMA KASIH

*Alhamdulillah, Alhamdulillah, Alhamdulillah,  
Asyhadu An-Laa Ilaaha Illallaah,  
Wa Asyhadu Anna Muhammadar Rasulullaah*

Ya Allah, segala puja dan puji serta rasa syukur hanya ditujukan untuk Mu, Ya Allah hanya karena karunia Mu lah hamba dapat menerima amanah yang sungguh mulia ini berupa capaian tertinggi dalam bidang pendidikan sebagai “ Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Gizi pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas “.

Ya Allah, puji syukur atas rahmat Mu, sehingga saya dapat bekerja dan mempelajari ilmu dan memahami ilmu yang amat sedikit dari ke ilmuan Mu di Universitas Andalas ini. Ya Allah izinkan saya pada hari yang berbahagia ini, dengan segala kerendahan hati menghaturkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas dukungan, doa, support, dan bimbingan semua pihak sehingga saya dapat mencapai jenjang Guru Besar.

Ya Allah, izinkan lah saya mengucapkan terima kasih kepada

1. Menteri Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Pemerintah Republik Indonesia, Prof. Dr. M. H. Nasir, Ph.D., Ak yang telah berkenan memberikan jabatan Guru Besar tetap dalam bidang Ilmu Gizi pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas kepada saya. Terima kasih yang tulus juga saya sampaikan kepada Direktur Jenderal Sumber Daya Ilmu Pengetahuan dan Teknologi, Prof. Dr. Ali Ghufroon

Mukti, MSc, Ph.D., dan Direktur Pengembangan Karir Kemenristekdikti, Prof. Dr. Bunyamin Maftuh, M.Pd., MA atas dukungannya dalam pengusulan jabatan Guru Besar.

2. Rektor Universitas Andalas, Prof. Dr. Tafdil Husni, SE. MBA dan jajarannya yang telah menyetujui pengusulan saya sebagai Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Gizi pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada Kepala SDM Universitas Andalas beserta jajarannya yang telah bekerja keras menyelesaikan berkas pengusulan Guru Besar saya kepada Kemenristekdikti.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Dr. dr. Wirisma Arif Harahap, Sp.B(K) Onk, Wakil Dekan 1 , Dr. dr. Rika Susanti, Sp.F, Wakil Dekan 2, Dr. Adrial, M.Sc, Wakil Dekan 3, Dr. dr. Netty Suharti, MKes beserta jajarannya, atas segala bantuan dan supportnya dalam pengusulan saya ke jabatan Guru Besar.
4. Ketua Majelis Guru Besar Universitas Andalas Prof. Dr. Ir. Fauzan Azima, MS, ketua Senat Universitas Andalas Prof. Dr. Werry Darta Taifur. SE. MA dan ketua Senat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Prof. Dr. dr. Eriyati Darwin, SpPA(K) yang telah merekomendasikan dan menyetujui pengangkatan saya sebagai Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
5. Dekan periode sebelumnya Dr. dr. Masrul, M.Sc., Sp.GK beserta jajarannya yang telah banyak membantu serta memberikan dukungan dalam pengurusan Guru Besar ini.
6. Tim Promotor saya, Prof. dr. Nur Indrawati Lipoeto, MSc, SpGK, PhD, Prof. Dr. dr. Nasrul

Zubir,SpPD,KGEH(K) dan Prof. Dr. sc. agr. Ir. Jamsari, MP dan Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH, Sp. GK serta Prof. DR. Dr. Harun Alrasyid Damanik, SpPD, SpGK,(Alm) yang memberikan rekomendasi bagi saya untuk pengajuan sebagai Guru Besar. Demikian pula kepada Prof. dr. Rahmatina B. Herman, PhD, AIF (Almh) dan Prof. dr. Fadil Oenzil, PhD,SpGK yang telah berkenan untuk memberikan penilaian publikasi internasional dalam pengajuan Guru Besar saya.

7. Semua senior, dan sejawat di Bagian Ilmu Gizi (Bpk dr.Zulkarnain Agus,MSc,MPH, Prof. dr. H. Fasli Jalal, Ph.D,Sp.GK, Dr.dr.Masrul,MSc,SpGK Prof.dr.Nur Indrawati Lipoeto,MSc,SpGK,PhD, dr. Ulya Uti Fasrini, M. Biomed, dr. Dewi Susanti Febri, M.Biomed, SpGK, Dr.dr.Desmawati,MGz) dan Staf Bagian IKM (Dr. dr.Hafni Bachtiar,MPH,Dr.dr.Edison,MPH,Prof.Dr.dr. Rizanda Machmud,Mkes, Dr.dr.Rima Semiarty,MARS, Dr.dr.Yuniar Lestari, Mkes, Dr.dr.Rosfita Rasyid,Mkes, dr.Firdawati,Mkes,PhD, dr. Hardisman, M.HID, Dr.PH, dr.Husna Yetti,PHD,dr.Ida Burhan,MARS, dan Abdiana SKM,MEpid) atas kerja sama dan dukungan yang tulus selama ini.
8. Semua guru-guru saya mulai dari guru di TK Bayangkari Padang, SDN 80 Padang, SMPN 1 dan SMPN7 Padang, SMAN 2 Padang, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, PPDS Gizi Klinik Universitas Indonesia dan Prodi Doktor Biomedik Unand, terimakasih atas jasa-jasa ibu dan bapak semua, yang telah menanamkan dasar-dasar pendidikan dan kehidupan yang selalu menjadi modal sangat berharga bagi saya dalam mengaplikasikan dan memperluas ilmu pengetahuan yang telah Bapak/Ibu berikan.

9. KepalaKepegawaianFakultasKedokteranUniversitas Andalas dan Kepala Kepegawaian Universitas Andalas beserta jajaran,terimakasih atas kerja keras yang tak kenal lelah dalam menyelesaikan berkas pengusulan Guru Besar saya serta terima kasih atas dukungan yang luar biasa dalam kerja selama ini.
10. Ya Allah izinkan saya bersujud syukur kepada Mu atas ketetapan Mu sehingga memberikan saya orang tua yang luar biasa, yang telah membesarkan saya dengan penuh kasih sayang tanpa pamrih. Ya Allah izinkan saya berterima kasih kepada Alm Ayahanda Dahlar yang telah mengajar dan mendidik saya sehingga dapat mencapai pendidikan seperti sekarang ini, Ya Allah berikanlah kepadanya chusnul chotimah, ampunilah doa-dosanyadan tempatkanlah dia di sisi Mu yang mulia. Ya Allah izinkan saya berterima kasih kepada Ibunda Rabiah yang telah mengandung, melahirkan dan membesarkan, serta mengisi kehidupan saya dengan doa dan suri teladan. Demikian juga Engkau telah memberikan saya Ayah dan ibu mertua (Buya Ahmad Manani (alm) dan Umi Malina Salim (Almh) yang telah mengajarkan kejujuran dan disiplin dalam hidup ini.
11. Ya Allah, Puji syukur kehadiran Mu yang telah memberikan Kakanda Orsal Riva'i SE sebagai suami dan ayah dari anak saya (Muhammad Zhikron Octoprime Orsal), yang telah mengajarkan dan membimbing serta menjadi pemimpin bagi saya dalam kehidupan ini dan selalu mengajarkan saya untuk bersikap sabar dan rendah hati, terima kasih yang tulus saya sampaikan atas rasa cinta dan pengorbanannya selama mendampingi saya sejak menikah pada tahun 1994 hingga saya mampu mendapatkan amanah yang amat mulia sebagai Guru Besar, semoga Allah SWT selalu meridhoi

kebersamaan kami di dunia ini hingga kekal abadi di

Syorga kelak.

12. Ya Allah, izinkan lah saya mengucapkan terima kasih kepada anak saya: Muhammad Zhikron Octoprime Orsal, Sked, atas semua do'a, dukungan, pengertian, dan rasa kasih sayang ananda selama ini. Semoga Allah senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua serta ananda dapat meraih cita-cita menjadi manusia yang bermanfaat bagi agama, nusa dan bangsa.
13. Ya Allah, izinkan lah saya mengucapkan terima kasih kepada adik-adik saya (Dara Suryanti,SE, Desi Nofrianti,SE, Devi Yandria Nova (almh) dan Defni Madina,Spt dan adik-adik ipar saya (Darnel SH, Joni Alfandri,Spt, Arizon,SE) serta semua kemenakan-kemenakan tersayang (Kirana, Zaki, Ikhsan, Reza, dan Yasmin) yang selalu menjadi penyemangat dikala rasa lelah sedang mendera lahir dan bathin disaat berjuang mewujudkan cita-cita ini.
14. Ya Allah, izinkan lah saya mengucapkan terima kasih kepada semua sanak saudara dan teman-teman yang sudah memberikan doanya sehingga saya bisa mencapai gelar ini.
15. Ya Allah, izinkan lah saya mengucapkan terima kasih kepada semua pasien-pasien saya yang sudah menjadi inspirasi bagi saya untuk selalu mengembangkan ilmu pengetahuan dalam upaya mencari solusi demi kebaikan kita semua.

Kepada para undangan yang telah hadir dan berkenan mendengar pidato pengukuhan ini, saya sampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT membalas amal baik ibu dan bapak berlipat ganda.

Akhirul kalam, semoga apa yang telah saya sampaikan dapat bermanfaat bagi kita semua serta bagi bangsa dan negara Indonesia. Aamiin Ya Robbal 'Alamiin.

Dengan mengucapkan Alhamdulillahirabbil alamin saya akhiri orasi ilmiah ini. Terima kasih. Wassalamualaikum warrohmatullaohi wabarrokatur

## DAFTAR PUSTAKA

- Balitbangkes (2018), Hasil utama riskesdas 2018, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- WHO. Global Status Report on Noncommunicable disease 2014, attaining the nine global noncommunicable disease targets; a shared responsibility.
- Kemendes RI. (2013) Riset Kesehatan Dasar, RISKESDAS 2013. Jakarta: Balitbangkes.
- Dinas Kesehatan Propinsi Sumbar. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Barat. 2012
- Schulze, M, M., Martínez-González, M, A., Fung, T, T., Lichtenstein, A., Forouhi, N, G.. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*; 2018; 361. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.k2396> (Published 13 June 2018)
- Tapsell, L, C., Neale, E, P., Satija, A., and Hu, F, B. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Adv Nutr.* 2016 May; 7(3): 445–454
- Simon, S., Surjadi, C. Kedokteran genomik: suatu harapan bagi kemajuan kedokteran di Indonesia. *Journal of Medicine*; 2010: Vol.9 No.1
- Armilawaty, Amalia H dan Amiruddin, 2007. Hipertensi dan faktor risikonya dalam Kajian epidemiologi. Bagian Epidemiologi. FKM UNHAS
- World Health Organization, WHO. (2015) Global Health Observatory data repository: Life Expectancy – Data by Country. Geneva. Diunduh dari <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688?lang=en> tanggal 14 februari 2016.
- Underwood JCE, 2000. Patologi Umum dan Sistemik, edisi 2. Penerbit Buku Kedokteran : 335 – 340. EGC

- Sheps SG, 2005. Mayo Clinic Hipertensi, Mengatasi Tekanan Darah Tinggi. Intisari Mediatama, Jakarta.
- Basha A, 2005. Hipertensi Faktor Risiko dan Penatalaksanaannya. www.rsjh.com.
- Sargowo D, 2008. New Perspective in Hipertension Research ; Potentials of Vascular Molecular Biology. Disampaikan pada pelatihan Nutrigenomik, Analisis Genetika Molekuler dan Nutrien Sebagai Faktor Risiko Hipertensi, Yogyakarta.
- Walford G dan Loscalzo J, 2003. Nitric Oxide in Vascular Biology. Journal of Thrombosis and Haemostasi 1 : 2112 – 2118
- Huynh NN and Dusting JC, 2006. Amino Acid, Arginase And Nitric Oxide in Vascular Health. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 33 : 1 – 8
- Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al, 2006. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Cardiocascular Disease. A Huge Review
- Kaplan NM, 2002. Kaplan's Clinical Hypertension. 8 th eds : 17 – 18 . Lipincot Williams & Wilkin, Philadelphia
- Ganong WF, 1995. Keseimbangan tenaga, metabolisme dan gizi, dalam Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (terjemahan) : 261 – 96. EGC, Jakarta.
- Prieto MC, Kabori HC dan Navar LG, 2007. The Internal Renin-Angiotensin System, in Hypertension and Hormone Mechanism. Edited by Casey RM : 16 – 35. Humana Press. Totowa New Jersey.
- Miyamoto Y, Saito Y, kajiyama N, et al, 1998. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene is Positively Associated With Essential Hypertension. Hypertension 32 : 3 – 8.
- Kim IJ, Bae J, Lim S.W et al, 2006. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786>C, 4a4b, 894G>T) in Korean patiens with coronary artery disease. Thrombo Res 119 (15) : 579 – 85

- Vandongen R, 1989. Dietary factors and Blood Pressure. *Cermin dunia kedokteran* 56 : 18 – 28
- Livius VD, Sheldon M, Darcy R, et al. 2003. Long Term Vitamin C Treatment Increases Vascular Tetrahydrobiopterin Levels and Nitric Oxide Synthase Activity. *Circulation Research* 1 92 : 88
- Ulker S, McKeown PP dan Bayraktutan U, 2003. Vitamins Reverse Endothelial Dysfunction Through Regulation of eNOS and NAD(P)H Oxidase Activities. *Hypertension* 41 : 534
- Freedman JE, Parker C, Li L et al , 2001. Select Flavonoids and Whole Juice From Purple Grapes Inhibit Platelet Fuction and Enhanced Nitric Oxide Release. *Circulation* 103 : 2792
- Lopez D, Orta X, Kelly C, 2004. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase in rat aorta after ingestion of fish oil-rich diet. *Circulatory Physiology*
- Cook S, Olivier H, Marc E, et al, 2003. Partial Gene Diletion of Endothelial Nitric Oxide Synthase Predisposes to Exaggerated High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Arterial Hypertension. *Diabetes* 1 53 : 2067-2072
- Poitout V, 2002. Secondary  $\beta$ cell failure in type 2 diabetes a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology. Minireview* ; 143 : 339-342
- Maedler K, Oberholzer J, Bucher P et al, 2003. Monounsaturated fatty acid prevent the detelerious effect of palmitate ang high glocose on human pancreatic  $\beta$  cell turnover and function. *Diabetes* 52 : 726-755.
- Reid MB, 1998. Role of Nitric Oxide in Skeletal Muscle ; Synthesis Distribution and Functional Importance. *Acta Physiol Scan* 162 : 401 - 409
- Brownlee MA, 2003. A Radical explanationfor glucose-induced  $\beta$  cell dysfunction. *J. Clin. Invest* 112 : 1788-1790.
- Sulastri,D., Lestari,Y and Afriwardi (2017) Relationship Between

- Body Composition and Smoking Habit with Telomere Length of Minangkabau Ethnicity Men, in West Sumatera, Indonesia. Pakistan Journal of Biological Sciences.Vol 20 (10).pp 516-22.
- Krummel D, 1996 . Nutrition in Hypertention. In Krause's Food Nutrition and Diet Theraphy, 9 th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo : 553 – 566
- Almatsier S, 2005 . Prinsip Dasar Ilmu Gizi. PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta : 230 – 235.
- Astawan IM, 2005. Cegah Hipertensi dengan Pola Makan. www.depkes.net.com.
- Kotchen TA.& Kotchen JM, 1994. Nutrition, Diet and Hypertension dalam M.E. Shils, J.A. Olson, M.Shike (eds).Modern Nutrition in Health and Diseases, 8 th. 2 : 1287-97.
- Gaboon,N,E,A. Nutritional genomics and personalized diet., EgyptThe Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2011) 12, 1–7 Medical Genetics Center, Ainshams University, Cairo
- Tchelougou D, et al.Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms and Essential Hypertension in Burkina Faso, West Africa International Journal of Hypertension Volume 2015 (2015), Article ID 979631, 7 pages
- Hamid, A,E,R, Mohammed,E,A., Aleraky, Az., and BadrF,M. Association of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Possible High Risk Factors with Essential Arterial Hypertension in Egyptian Patients
- Shammas, M. A. (2011) 'Telomeres, lifestyle, cancer, and aging', Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 14(1), pp. 28–34.
- Herrmann, Markus, Irene Pusceddu, Winfried Marz, and Wolfgang Herrmann. 2018. Telomere Biology and Age-Related Diseases. Journal of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

- Oeseburg, Hisko, Rudolf A. De Boer, Wiek H. Van Gilst, and Pim Van Der Harst. 2010. Telomere Biology in Healthy Aging and Disease. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* 459(2): 259–68.
- Lee, M., Martin, H., Firpo, MA., et al. (2011) Inverse association between adiposity and telomere length. *Am J Hum Biol*, 23(1), pp. 100 – 106. Hahn, WC. (2003) Role of telomeres and Telomerase in the Pathogenesis of Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), pp. 2034-2043.
- Valdes, AM. et al. (2005) Obesity, cigarette smoking and telomere length in women. *Lancet*, 36(6), pp.662-664.
- Boccardi, V., and G. Paolisso (2013), Malleability of Short Telomeres by Telomerase Activators: A Mini-review, *Aging Sci*, 1(108).
- Stewart, J. A., M. F. Chaiken, F. Wang, and C. M. Price (2012), Maintaining the end: roles of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 730(1), 12-19.
- Bojesen, Stig E. 2013. Telomeres and Human Health. *Journal of Internal Medicine* 274(5): 399–413.
- Winarno F.G.(2004).*Kimia Pangan dan Gizi*.Gramedia Pustaka Utama.hal 125-26.
- Mazidi M., Erin D. Michos E.D., and Maciej Banach M.(2017) The association of telomere length and serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Med Sci*; 13(1): 61–65.

# RIWAYAT HIDUP



## Identitas diri

Nama : Delmi Sulastri,dr,MS,SpGK,Dr,Prof  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Tempat, tanggal lahir : Padang, 10 Juni 1967  
Agama : Islam  
Jabatan Fungsional : Guru Besar Pada Fakultas Kedokteran  
Univ.Andalas  
NIP/NIDN : 196705101997022001/0010056709  
Alamat Kantor : Bagian Ilmu Gizi FK-Unand  
Jl. Perintis Kemerdekaan No  
94,Padang.25127  
Telp : (0751) 31746  
Fax : (0751) 32838  
E-mail : dedekanat@fk.unand.ac.id  
Alamat Rumah : Komplek Taruko III blok A No 6 Padang  
Nomor Telepon : (0751) 499245  
Email : delmisulastri@yahoo.com/  
delmisulastri@med.unand.ac.id  
Mobile phone : 081363482291

## Data Keluarga

No	Nama	Hubungan
1	Orsal Riva'i SE	Suami
2	Muhammad Zhikron Octoprime Orsal,SKed	Anak
3	Dahlar (Alm)	Ayah
4	Rabiah	Ibu

## Riwayat Pendidikan

Jenjang Pendidikan	Penyelenggara	Bidang Keahlian	Tahun Lulus
Sarjana (S1)	FK-Unand	Dokter Umum	1993
Magister (S2)	Pasca - UI	Gizi Klinik	2003
Doktor (S3)	Pasca - FK.Unand	Ilmu Biomedik	2010

## Judul Tesis dan Disertasi

Judul Skripsi	-
Judul Tesis	Hubungan Pola Makan dan Gaya Hidup dengan kadar MDA Plasma Laki-Laki Etnik Minangkabau di Kota Padang
Judul Disertasi	Pengaruh Pola Makan dan Gaya Hidup Terhadap Ekspresi Gen eNOS3 Pada Laki-Laki Hipertensi Etnik Minangkabau di Kota Padang

## Penghargaan yang Pernah Diterima

No	Bentuk Penghargaan	Waktu	Pemberi Penghargaan
1	Dosen Berprestasi	2010	FK-Unand
2	Peserta Pelatihan Dokter Keluarga Terbaik	2012	BPJS
3	Presenter Terbaik	2013	Panitia Seminten Onnutri 2013
4	Presenter Terbaik	2018	Panitia Seminten IMERI

## Riwayat Pekerjaan

No	Pekerjaan	Tahun
1	Kepala Puskesmas Pauh, Kecamatan Pauh, Kota Padang	1995-1997
2	Koordinator Pendidikan Bagian Ilmu Gizi FK-Unand	1997-2000
3	Sekretaris Bagian Ilmu Gizi FK-Unand	2004 - 2010
4	Ketua Bagian Ilmu Gizi FK-Unand	2011 - 2016
5	Sekretaris Prodi Magister Ilmu Kesmas FK-Unand	2007 - 2013
6	KPS Prodi Magister Ilmu Biomedik FK-Unand	2013 - 2016
7	KPS Prodi Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat FK-Unand	2016 - sekarang
8	Staf Pengajar Fak. Kedokteran Universitas Andalas	1997 - sekarang

## Keikutsertaan dalam Organisasi Keilmuan atau Profesi

No	Tahun	Jenis>Nama Organisasi	Jabatan
1	1993	IDI	Anggota
2	2003	PDGKI	Anggota
3	2003	PDGMI	Anggota
4	2016	WONCA MEMBERS	Anggota

## Kegiatan Pendidikan dan Pengajaran

No	Mata Kuliah	Strata/Jentang
1	Tatalaksana Nutrisi pada CVD	Program Sarjana (S1)
2	Parenteral dan Enteral Nutrition	Program Sarjana (S1)
3	Kebutuhan Zat Gizi pada Anak dan Remaja	Program Sarjana (S1)
4	Dampak Defisiensi Zat Gizi Makro	Program Sarjana (S1)
5	Prinsip Terapi Gizi di Rumah Sakit	Program Sarjana (S1)

6	Nutrisi pada Pasien Gastrohepatobilier	Program Sarjana (S1)
7	Gizi Olah Raga	Program Sarjana (S1)
8	Tumbuh Kembang Anak	Program Magister (S2)
9	Epidemiologi Gizi Lanjut	Program Magister (S2)
10	Ilmu Gizi Dasar	Program Magister (S2)
11	Ilmu Gizi Lanjut	Program Magister (S2)
12	Promosi Kesehatan	Program Magister (S2)
13	Ilmu Gizi Mutakhir	Program Magister (S2)
14	Fisiologi Pencernaan	Program Magister (S2)
15	Metabolisme Zat Gizi	Program Magister (S2)
16	Ilmu Gizi Masyarakat	Program Doktorat (S3)
17	Seminar Doktorat	Program Doktorat (S3)

### **Pengalaman Membimbing Mahasiswa**

No	Strata	Jumlah
1	Sarjana	32 orang
2	Magister	28 orang
3	Doktor	7 orang

### **Kegiatan Penelitian**

No.	Tahun	Judul	Sumber Dana
1	2009-2010	The relationship between diet and NO plasma levels in Minangkabau ethnic hypertension patients	DIKTI
2	2009-2010	The relationship between diet and NO plasma levels in Minangkabau ethnic hypertension patients	Risbin-Iptekdpok
3	2011-2012	Relation of AGT M235T Gene Expression to Na / K Plasma Levels in Minangkabau Ethnic Hypertension Patients	Risbin-Iptekdpok

4	2009-2010	The Relationship of ACE Gene Dimension of G2350A to Na / K Plasma Levels in Minangkabau Ethnic Hypertension Patients	Risbin-Iptekdpok
5	2011	The Relationship of ACE Gene Dimension of G2350A to Na / K Plasma Levels in Minangkabau Ethnic Hypertension Patients	HPEQ PROJECT
6	2012	Relationship of sodium intake with blood pressure of high school students in Padang City	Andalas University
7	2012	Relationship with eating patterns with NO plasma levels of Minangkabau ethnic hypertension patients	Andalas University
8	2012	The relationship between diet and prediabetes in Minangkabau ethnic groups in the city of Padang	HPEQ PROJECT
9	2013	Relationship between intake of Omega 3 and Omega 6 fatty acids with levels of Nitric Oxide (NO) Plasma Patients with Minangkabau Ethnosis in Padang City	Fakulty of Medicine Unand
10	2016	The Effect of TEP I Gene Expression and Lifestyle on the Length of Telomere of Minangkabau Ethnic Men	Andalas University
11	2016	Relationship of Metabolic Risk Factors with Telomere Length in Ethnic Minangkabau Men	Fakulty of Medicine Unand
12	2017	Relationship between Lifestyle and TEP-1 Gene Expression with Long Telomer Pre Menopausal Women	Andalas University

13	2017	Relationship between Physical Activity, Diet with SOD and MDA levels for male plasma Minangkabau ethnic	Fakulty of Medicine Unand
14	2018	Relationship of TERT Genes Polymorphism with Telomere Length in Premenopausal Minangkabau Ethnic Women	Andalas University
15	2018	Relationship between Central Obesity and Metabolic Syndrome in Minangkabau Ethnic Men in Padang City	Fakulty of Medicine Unand
16	2018	Relation of Vitamin D Intake and Level 25 Hydroxyvitamin D serum to Long Telomer Premenopausal Women in Padang City	Fakulty of Medicine Unand

### Publikasi Jurnal dan Buku

No	Judul	Volume / Nomor/Tahun	Nama Jurnal
1	Konsumsi antioksidan dan ekspresi gen eNOS3 alel-786T> C pada penderita hipertensi etnik minangkabau	vol 43 no 1 2011	Majalah Kedokteran Bandung
2	The Effect of high temperatures to the palm oil and corn unsaturated fatty acids	vol 61 no 6 2011	Journal of the Indonesian Medical
3	Asupan Lemak dan Ekspresi Gen eNOS3 Alel Glu298Asp pada Penderita Hipertensi Laki-Laki Etnik Minangkabau	vol 45 no 1 2011	Media Medika Indonesiana

4	Konsumsi Mikronutrien dan Ekspresi Gen eNOS3 Alel Intro 4a4b Pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau	vol 35 no 1 2011	Majalah Kedokteran Andalas
5	The Role of Antioxidant Intake on eNOS3 Gene Expression in Minangkabau Ethnic Grup Patient with Hypertension	vol 60 no 12 2011	Journal of the Indonesian Medical
6	Faktor Determinan Kejadian Stunting Pada Anak Usia Sekolah Di Kecamatan Lubuk Kilangan Kota Padang	vol 36 no 1 2012	Majalah Kedokteran Andalas
7	Hubungan kadar profil lipid dengan kejadian hipertensi pada masyarakat etnik Minangkabau di Kota Padang	vol 3 no 2 2014	Jurnal Kesehatan Andalas
8	Hubungan merokok dengan kejadian hipertensi pada laki-laki usia 35-65 tahun di Kota Padang	vol 4 no 2 2015	Jurnal Kesehatan Andalas
9	Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Status Gizi Anak Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Nanggalo Padang	vol 4 no 1 2015	Jurnal Kesehatan Andalas
10	Blood Pressure And Food Consumption Pattern Of Urban And Rural People In West Sumatra, Indonesia	vol 63/2013	Annals of Nutrition and Metabolism
11	Hubungan Kejadian Obesitas Dengan Hipertensi pada masyarakat Minangkabau di Kota Padang	vol 35 no 2 2013	M a j a l a h K e d o k t e r a n Andalas

12	Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kadar Nitrit Oksida (NO) Plasma Pada Masyarakat di Kota Padang	vol 3 no 2 2014	Jurnal Kesehatan Andalas
13	Hubungan Merokok dengan Kejadian Hipertensi pada Laki-Laki Etnik Minangkabau di Kota Padang	vol 4 no 2 2015	Jurnal Kesehatan Andalas
14	Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Ketahanan Kardiorespirasi, Kekuatan dan Ketahanan Otot dan Fleksibilitas pada Mahasiswa Laki-Laki	vol 4 no 1 2015	Jurnal Kesehatan Andalas
15	Pengaruh Pemberian Isoflavon terhadap Jumlah Eritrosit dan Aktivitas Enzim katalase Tikus yang Dipapar Sinar Ultraviolet	vol 33 no 2 2015	Majalah Kedokteran Andalas
16	Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Status Gizi Anak Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Nanggalo Padang	vol 4 no 12 2015	Jurnal Kesehatan Andalas
17	Correlation Between The Vitamin D Intake with Clinical Symptoms of Patient Pulmonary Tuberculosis	vol 1/ 2016	Advances in Health Sciences Resarch
18	Hubungan Derajat Keasaman Cairan Lambung dengan Derajat Dispepsia pada Pasien Dispepsia Fungsional	vol 5 no 2 2016	Jurnal Kesehatan Andalas
19	Hubungan Konsumsi Junk Food dengan Status Gizi Lebih pada Siswa SD Pertiwi 2 Padang	vol 5 no 1 2016	Jurnal Kesehatan Andalas

20	Hubungan Jumlah Komplikasi Kronik Dengan Derajat Gejala Depresi Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Poliklinik Rsup Dr. M. Djamil Padang	vol 5 no 3 2016	Jurnal Kesehatan Andalas
21	Relationship Between Body Composition and Smoking Habit with Telomere Length of Minangkabau Ethnicity Men, in West Sumatera, Indonesia	20 (10), 516-522 2017	Pakistan Journal of Biological Sciences
22	Hubungan Sikap dan Pengetahuan Ibu Terhadap Kejadian Stunting pada Anak Baru Masuk Sekolah Dasar di Kecamatan Nanggalo	vol ,6 no 3, 2018	Jurnal Kesehatan Andalas
23	Phytoestrogen Intake Correlate with Blood Pressure in Minangkabau Premenopausal People.	24 (8), 6211-6213, 2018	Advanced Science Letters
24	The Correlation between Estradiol Level with Telomere Length Based on Histroty of Using Hormonal Contraception in Premenopausal Women.	11 (7), 336-339,2018	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research
25	Quality of polyclinic services at public health centers in Padang city, Indonesia	5 (10) ,4207-4211,2018	International Journal Of Community Medicine And Public Health
26	Correlation between Folic Acid and Homocysteine Plasma in Severe Pre-Eclampsia and Normal Pregnancy	22 (2), 1-6,2018	Makara Journal of Health Research (MJHR)

27	Phytoestrogen Intake Correlate with Blood Pressure in Minangkabau Premenopausal People	24 (8),6211-6213,2018	Advanced Science Letters
28	Food intake and nutritional status among adults: Sharing the Malaysian experience	18 (4), pp: 1-8-pp: 1-8,2018	Pakistan Journal of Nutrition
29	Phytoestrogens and Their Health Effect	vol 7,issue 3 p 495,2019	Open access Macedonian journal of medical sciences
30	The Correlation Between Fat Intake and Plasma Superoxide Dismutase Activity With Telomere Length of Minangkabau Ethnicity Men, in West Sumatera,Indonesia	vol 12, issue 2, 2019	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical research
31	Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kinerja Bidan dalam Memberikan Pelayanan Antenatal Berkualitas Diwilayah Kerja Puskesmas Kota Bukittinggi Tahun 2018	19 (1), 53-60,2019	Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi
32	Hubungan Kadar Magnesium dalam ASI dan Asupan Energi dengan Penambahan BB Bayi	vol10,Issue 1 p 41-48,2019	Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kebidanan
33	Zat Gizi, Variasi Genetik dan Hipertensi (Book)	2011	Unand
34	Ilmu Gizi Olah Raga (Book)	2013	Unand

## Publikasi di Prosiding

No	Nama "Scientific Meeting"	Tempat	Tahun
1	3 rd national Health Promotion Conference	Kuala Lumpur	2013
2	8 th Symposium on Nutri Indonesia	Jakarta	2013
3	Seminar Pelayanan Gizi Rumah Sakit	Padang	2013
4	Pernas JBHKI VII	Padang	2014
5	Munas IAKMI XIII	Padang	2014
6	Munas IAKMI XIII	Padang	2014
7	Seminar Early Life Nutrition	Padang	2014
8	Seminar Early Life Nutrition	Bukittinggi	2014
9	PIT ke XV	Padang	2014
10	Kongres Nasional IV PDGKI dan The 2nd Makassar Annual Meeting on Clinical Nutrition	Makasar	2015
11	The 1st Public Health International Conference (PHICo)-USU	Medan	2016
12	The 7th International Symposium on Wellness	Yogyakarta	2016
13	The 12 <sup>th</sup> Symposium on Nutri Indonesia in conjunction with 4 <sup>th</sup> International Nutrition Symposium	Jakarta	2017
14	WONCA in Payata, Thailan	Thailan	2017
15	IMERI Conference	Jakarta	2018

Padang, Juli 2019



**Delmi Sulastri, dr, MS, SpGK, Dr, Prof**