DAFTAR ISI

Halaman Judul ……..……..... i
Halaman Pengesahan ……... ii
Identitas Dan Uraian Umum ..…… iii
DAFTAR ISI 1
RINGKASAN PROPOSAL 2
BAB 1. PENDAHULUAN 4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA 6
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN 17
BAB 4. JADWAL PENELITIAN 24
BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB) 25
DAFTAR PUSTAKA 26
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN 29
LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN 31

RINGKASAN PROPOSAL

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

FOXO3a Adalah suatu factor transkripsi yang memiliki peranan dalam proses *aging* (menua). Peranan FOXO3a yaitu menjaga homeostatis sel seperti autofagi, stress oksidatif, serta apoptosis. Studi terakhir menunjukan bahwa FOXO memiliki kaitan dengan usia dan penyakit. Penelitian sebelumnya menunjukan lanjut usia > 70 tahun ekspresi FOXO3a ditemukan lebih rendah dibandingkan lanjut usia 60-70 tahun. Kadar FOXO yang meningkat juga menunjukan adanya sifat protektif terhadap liver dan mencegah terjadinya penuaan dini. Produksi ROS dapat ditekan oleh karena ekspresi antioksidan lebih tinggi. Studi pada tikus yang diberikan kondisi intermitten fasting menunjukan perbaikan petanda antioksidan seperti SOD dan peningkatan ekspresi FOXO3a dibandingkan control.

Metode dan waktu penelitian: Penelitian ini akan dilakukan dari bulan November2025 hingga Februari 2026 menggunakan Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dengan observasi analitik melihat kadar ekspresi mRNA FOXO3a dua kelompok yaitu normal dan hipertensi di satu titik waktu. Lokasi Pengerjaan sampel dilakukan di laboratorium biomolekuler Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti sebagai tempat pemeriksaan kuantitatif Real Time PCR. Metode yang digunakan untuk pemilihan sampel penelitian ini menggunakan metode *purposive sampling*. Yaitu bahan biologis tersimpan (BBT) yang pemeliharaan sampelnya dilakukan di laboratorium. Sampel adalah darah dari subyek penelitian yang terlibat pada *penelitian sebelumnya* yang berjudul: ***Hubungan Level Ekspresi Gen Antioksidan Terhadap Kadar Malondialdehide Plasma Pada Usia di Atas 40 Tahun*** yang dipilih sesuai kriteria eksklusi dan inklusi dengan terutama usia lebih dari 50 tahun. Penelitian sebelum ini sudah melalui proses kaji etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Trsakti dengan No. 001/KER/FK/2024. Subyek penelitian sebelum ini adalah peserta yang diundang untuk mengikuti penelitian di Kelurahan Angke. Total Subjek saat ini yang dipilih sebanyak 60 harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian ini Adalah bahan baku tersimpan.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan pengetahuan peneliti dan masyarakat serta pencegahan penyakit hipertensi akibat stress oksidatif dengan petanda FOXO3a.

Luaran: direncanakan berupa publikasi di jurnal internasional tidak bereputasi (terindeks DOAJ/Copernicus/SINTA) dan HKI. Didapatkan adanya hubungan penelitian pribadi dan penelitian fakultas, berupa peranan teknologi kesehatan dan pengobatan pada *Green healthy life* serta peranan diagnosis, terapi, prognosis dan prevensi

Kata Kunci :
Hipertensi, FOXO3a, stress oksidatif

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

2. Aging (menua) adalah proses fisiologis yang tidak dapat dihindari oleh tubuh yang ditandai oleh penurunan fungsi fisiologis. Penurunan tersebut salah satunya ditandai dengan meningkatnya penyakit degenerative yang dapat menyebabkan kematian. Berbagai organ tubuh yang dapat diketahui penurunan fungsinya diantaranya yaitu otak, jantung, ginjal, kulit, hati dan pembuluh darah. Gejala yang umum terjadi pada lanjut usia dan tidak disadari adalah peningkatan tekanan darah. (Kim & Thiruvengadam, 2024)Dewasa dengan usia lebih dari 40 tahun pun saat ini banyak yang didiagnosis hipertensi. Survey Kesehatan Indonesia melaporkan angka kejadian tekanan darah tinggi sebesar 30% pada usia penduduk lebih dari 18 tahun dan 29% pada penduduk dengan usia lebih dari 15 tahun. Komplikasi dari tekanan darah tinggi diantaranya stroke, penyakit jantung coroner, penyakit ginjal kronik dan gangguan dinding pembuluh darah. Pada usia 50-60 tahun terdeteksi peningkatan tekanan darah dan seiring dengan pertambahan usia maka tekanan darah sistolik dan diastolic akan bertambah.(Mugi Wahidin et al., 2025) Salah satu faktor yang memperparah yaitu terdapatnya kekakuan pembuluh darah arteri oleh sebab penebalan arteri, kalsifikasi dan perubahan kolagen dan fibronectin pada matrix. Kurangnya elastisitas pembuluh darah menyebakan variasi tekanan darah yang normal pada tiap individu.(Benetos et al., 2019) Jika keadaan tersebut tidak ditanggulangi dengan baik maka akan menuju ke keadaan patologis yaitu hipertensi. Hipertensi merupakan penyakit silent killer karena tanda dan gejalanya dapat tidak dirasakan. Prevalensi hipertensi di dunia meningkat pada akhir 2025 pada penduduk dewasa. Tanda dan gejalanya bersifat asimptomatik maka komplikasi pada organ tubuh dalam jangka pendek maupun panjang tidak terhindarkan. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan keadaan inflamasi sistemik yang kronis. Selain itu pertambahan usia menyebabkan kekakuan pembuluh darah. (Velpuri et al., 2024)

   Salah satu hipotesis menurunnya elastisitas pembuluh darah disebabkan oleh karena stress oksidatif. Hal tersebut dipengaruhi oleh penurunan produksi nitrit oxide (NO) yang dihasilkan endotel sehingga pembuluh darah mengalami vasokonstriksi**.** Perubahan pembuluh darah, genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi *longevity*. Hipertensi merupakan salah satu bentuk penuaan pembuluh darah. (Zhao & Liu, 2021)

   Penelitian sebelumnya menunjukan gen FOXO3a dapat diajukan sebagai petanda anti-aging dan *longevity*. Walaupun FOXO3a diajukan sebagai petanda genetik *longevity* namun mekanisme kerja di dalam sel dalam penyakit belum sepenuhnya diketahui. Studi dilakukan pada lanjut usia dengan mengukur ekspresi gen FOXO3a pada kelompok lanjut usia dan hasilnya ditemukan ekspresi lebih tinggi pada kelompok lanjut usia rentang 60-70 tahun dibandingkan lanjut usia lebih dari 70 tahun. Salah satu alasan dijelaskan melalui hipotesis gen FOXO3a memiliki peranan dengan stress oksidatif.(Hardiany et al.,

2021) Ia memainkan peranan pada fungsi fisiologis dan patologis diantaranya metabolisme sel, kematian sel serta indikator keberhasilan pengobatan. Gen FOXO3a juga memiliki fungsi dalam melindungi sel dari kerusakan oksidan dengan mengaktifkan enzim antioksidan seperti catalase dan superoksida dismutase. (Hardiany et al., 2023) Oleh karena belum diketahuinya ekspresi relative gen FOXO3a pada penyakit hipertensi pada usia lebih dari 50 tahun maka tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis ekspresi relative gen FOXO3a pada hipertensi.

2.1. Perumusan Masalah

3. Adapun rumusan permasalahan pada proposal ini adalah bagaimanakah ekspresi relative gen FOXO3a pada hipertensi?

3.1. Tujuan Penelitian

Tujuan umum

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

Tujuan khusus

Menganalisis rasio ekspresi relatif gen FOXO3a pada hipertensi dan normotensi pada usia lebih dari 50 tahun.

3.2. Batasan Penelitian

4. Penelitian ini dilakukan pada usia lebih dari 50 tahun

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

Kaitan Penelitian dengan Roadmap penelitian pribadi dan road map penelitian fakultas

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

1 FOXO3a

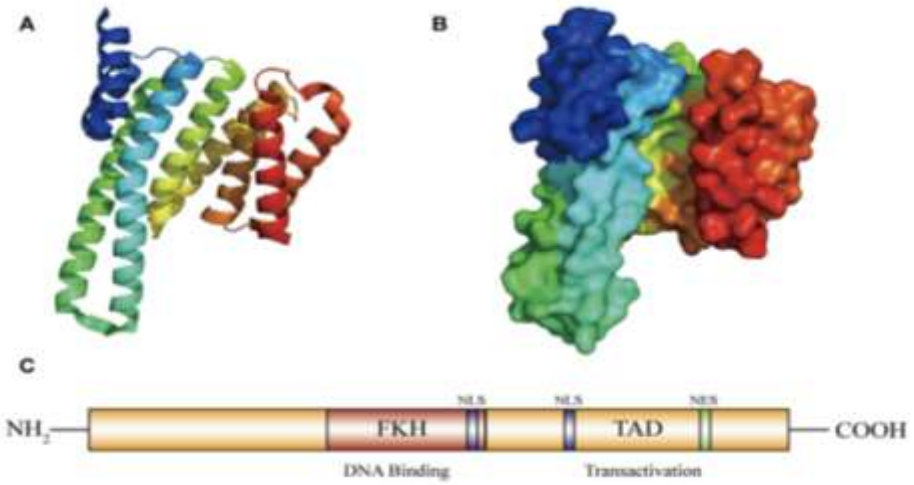
3.1.1 STRUKTUR FOXO3a

Anggota pertama dari keluarga protein FOX yang diidentifikasi adalah protein forkhead box (FKH), yang ditemukan pada *Drosophila* oleh Weigel dan rekan-rekannya pada tahun 1989. Selanjutnya, protein FOX lainnya, yaitu hepatocyte nuclear factor 3 alpha (HNF-3α), diidentifikasi pada tikus. Weigel kemudian mengamati bahwa kedua protein tersebut memiliki domain pengikat DNA yang serupa, yang dinamakan sebagai domain forkhead atau domain winged helix. Hingga saat ini, protein FOX telah diklasifikasikan ke dalam 19 subfamili, dari FOXA hingga FOXS, yang mencakup 50 anggota pada manusia dan 44 anggota pada tikus. Di antara subfamili FOX yang paling dikenal, FOXO1 (FKHR), FOXO3 (FKHRL1), FOXO4 (AFX), dan FOXO6 adalah yang paling banyak diteliti. Gen-gen ini masing-masing terletak pada kromosom 13q14.1, 6q21, Xq13.1, dan 1p34.2. FOXO1 diekspresikan tinggi pada jaringan adiposa, jantung, limpa, dan otak; FOXO3 pada ovarium, otot rangka, jantung, dan limpa; FOXO4 pada jantung, otak, limpa, dan paru-paru; sedangkan FOXO6 diekspresikan pada otak, hati, usus, paru-paru, ginjal, otot, serta jaringan adiposa. Selain itu, FOXO5, yang merupakan homolog dari gen FOXO3 pada manusia, terutama ditemukan pada ikan zebra.(Zhao & Liu, 2021)

FOXO3a manusia terletak pada lengan panjang kromosom 6 (6q21) dan terdiri atas 4 ekson serta 3 intron, dengan dua ekson pengkode ekson 2 dan 3 berukuran besar (masing-masing 1,4 kb dan 4,9 kb). FOXO3 umumnya memiliki lima domain struktural, yaitu domain pengikat DNA (DBD), dua sinyal lokalisasi inti (NLS), satu sinyal ekspor inti (NES), serta domain transaktivasi terminal-C (TAD). Struktur 3D FOXO3 diprediksi menggunakan metode I-TASSER (Iterative Threading ASSEmbly Refinement) berdasarkan sekuens protein. Domain-domain ini sangat terkonservasi, di mana DBD berfungsi dalam transkripsi, NLS menjaga FOXO3 tetap berada di inti, dan NES mempertahankan keberadaannya di sitoplasma. Selain itu, pengikatan protein FOXO dengan protein pendamping 14–3-3 dapat menyebabkan ekspor FOXO dari inti, sehingga mengakibatkan hilangnya aktivitas transkripsinya. Ikatan dengan protein 14–3-3 juga dapat memblokir sinyal lokalisasi inti FOXO, mencegah masuknya kembali ke dalam inti, serta mendorong degradasi lebih lanjut melalui proses ubiquitinasi di sitoplasma.(Huang & Tindall, 2011)

FOXO3 dengan panjang penuh disebut isoform1, yang terdiri atas 673 asam amino. Isoform1 FOXO3 pada manusia memiliki dua subisoform (1a dan 1b). Selain itu, terdapat FOXO3 terpotong yang dikodekan oleh ekson 2, yang disebut isoform2, dengan 453 asam amino. Walaupun isoform2 FOXO3 kehilangan sebagian

besar domain pengikat DNA pada ujung N-terminal, isoform ini tetap mempertahankan NLS, NES, dan domain transaktivasi terminal-C.(Santos et al., 2023)



Gambar 1. Struktur FOXO3a

3.1.2 REGULASI FUNGSI FOXO3a

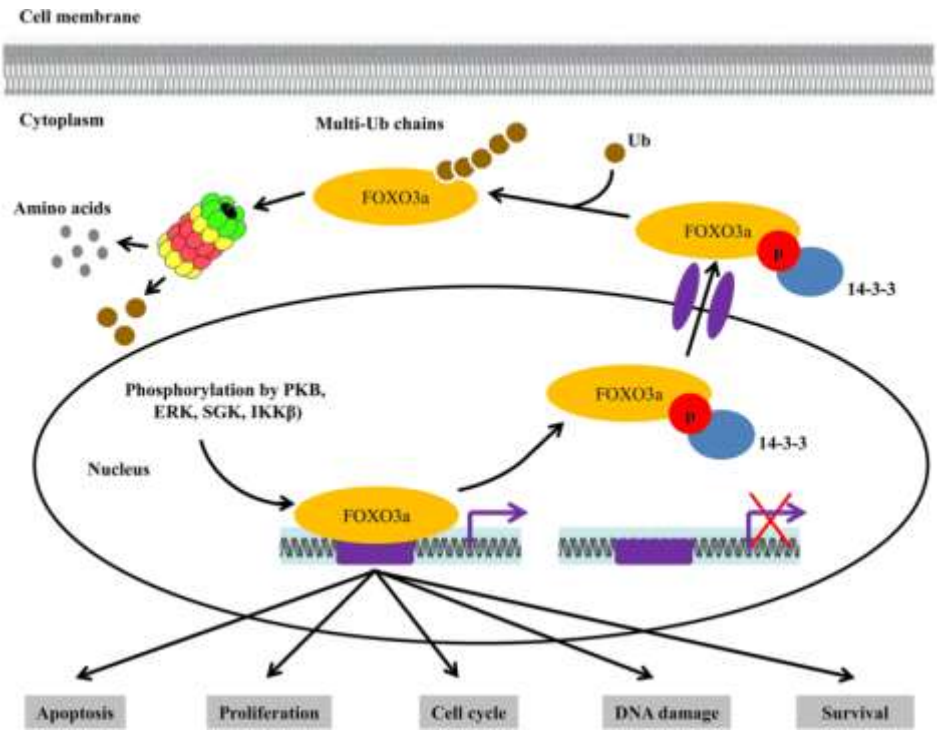
FOXO3a adalah faktor transkripsi kunci yang memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis seluler melalui pengaturan berbagai proses biologis seperti apoptosis, proliferasi, siklus sel, stres oksidatif, dan autophagy. Regulasi ekspresi dan aktivitas FOXO3a sangat kompleks, melibatkan berbagai mekanisme mulai dari tingkat transkripsi, post-transkripsi, hingga post-translasi. Salah satu mekanisme penting dalam pengendalian ekspresi FOXO3a adalah melalui jalur microRNA (miRNA). Beberapa miRNA seperti miR-155, miR-132, miR-212, miR-223, dan miR-27a telah diidentifikasi sebagai regulator negatif yang mengikat langsung pada 3’-UTR mRNA FOXO3a dan menghambat ekspresinya. Penekanan ekspresi ini menyebabkan berkurangnya aktivitas transkripsi FOXO3a terhadap target-target gen seperti *Bim*, *p27*, dan *p21*, yang berdampak pada peningkatan proliferasi dan resistensi terhadap apoptosis dalam berbagai kondisi patologis, termasuk kanker, inflamasi, dan penyakit neurodegeneratif.(Nho, 2014)

Selain regulasi post-transkripsi, FOXO3a juga dikendalikan oleh berbagai modifikasi pasca-translasi (post-translational modifications, PTMs) seperti fosforilasi, asetilasi, ubiquitinasi, dan metilasi. Fosforilasi oleh kinase seperti AKT, ERK, dan SGK mendorong translokasi FOXO3a dari nukleus ke sitoplasma, yang diikuti oleh degradasi melalui jalur proteasom. Sebaliknya, kinase seperti p38, AMPK, dan MST1 justru meningkatkan retensi nukleus dan aktivitas transkripsi FOXO3a. Asetilasi oleh p300/CBP menurunkan afinitas pengikatan DNA FOXO3a, sedangkan deasetilasi oleh SIRT1 dan SIRT2 meningkatkan aktivitasnya. Ubiquitinasi terjadi

setelah ekspor sitoplasmik dan menjadi sinyal untuk degradasi protein. Metilasi, seperti yang dimediasi oleh CARM1, dapat meningkatkan atau menurunkan afinitas pengikatan DNA tergantung pada lokasi dan jenis modifikasinya. Interaksi antar berbagai jenis PTMs sering kali bersifat sinergis atau kompetitif, sehingga kompleksitas regulasi ini dikenal dengan istilah "FOXO code".(Morris et al., 2015a)

Lebih lanjut, aktivitas FOXO3a dipengaruhi oleh interaksi protein-protein yang melibatkan koaktivator atau korepresor transkripsi. Misalnya, interaksi dengan C/EBP homologous protein (CHOP) pada kondisi stres endoplasma dapat meningkatkan ekspresi target pro-apoptotik seperti *Bim* dan *Puma*. Sebaliknya, interaksi dengan c-Myc atau p53 justru menurunkan transaktivasi FOXO3a terhadap target seperti *p27* dan *Cyclin G2*. Beberapa protein lain seperti LANA2, FANCD2, dan PP2A juga telah terbukti memodulasi lokasi dan aktivitas FOXO3a melalui interaksi langsung dalam konteks stres oksidatif dan kerusakan DNA. Sementara itu, di mitokondria, interaksi FOXO3a dengan SIRT3 meningkatkan aktivitas DNA-binding dan ekspresi gen-gen antioksidan, menunjukkan keterlibatannya dalam respons terhadap stres metabolik.(Zhao & Liu, 2021)

Literatur terkini juga menunjukkan bahwa disfungsi dalam regulasi FOXO3a dapat berdampak besar terhadap perkembangan penyakit. Ketidakseimbangan antara aktivitas nukleus dan sitoplasma FOXO3a dapat menyebabkan penurunan kontrol terhadap proliferasi dan apoptosis, yang berkontribusi terhadap progresi kanker, penyakit inflamasi, serta penyakit degeneratif lainnya. Oleh karena itu, pemahaman menyeluruh tentang mekanisme regulasi FOXO3a menjadi penting dalam mengembangkan pendekatan terapeutik berbasis modulasi ekspresi dan aktivitas FOXO3a. Strategi terapeutik berbasis anti-miRNA, aktivator SIRT1, atau penghambat AKT menjadi beberapa pendekatan potensial yang sedang dikembangkan untuk menargetkan deregulasi FOXO3a pada penyakit manusia.(Liu et al., 2018)



Gambar 2. Fungsi dan regulasi FOXO3a

3.2 Hipertensi

3.2.1 Pengertian Hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah tinggi yang abnormal dan diukur paling tidak pada tiga kesempatan yang berbeda. tekanan darah normal bervariasi sesuai usia, sehingga setiap diagnosis hipertensi harus bersifat spesifik sesuai usia. Hipertensi didefinisikan sebagai suatu peningkatan tekanan darah sistolik dan/atau diastolik yang tidak normal. Batas yang tepat dari kelainan ini tidak pasti. Nilai yang dapat diterima berbeda sesuai dengan usia dan jenis kelamin. Namun umumnya, sistolik berkisar dari 140-160 mmHg dan diastolic antara 90-95 mmHg dianggap merupakan garis batas hipertensi. Diagnosis hipertensi sudah jelas pada kasus dimana tekanan darah sistolik di atas 160 mmHg dan tekanan darah diastolik melebihi 95 mmHg. (Touyz, 2022)

3.2.2 Klasifikasi Hipertensi

Joint National Committe on Prevention, Detection, Evaluation and Treatmen of High Blood Pressure yang ke tujuh mempublikasikan revisi panduan nilai tekanan darah sistolik dan diastolik yang optimal dan

hipertensif. Pada umumnya tekanan darah dianggap optimal adalah kurang dari 120 mmHg untuk tekanan sistoliknya dan 80 mmHg untuk tekanan diastoliknya, sementara tekanan darah dianggap hipertensif adalah lebih dari 140 mmHg untuk sistoliknya dan lebih dari 90 mmHg untuk diastoliknya . Istilah "pra hipertensi" adalah tekanan darah antara 120 dan 139 mmHg untuk sistolik dan 80 dan 89 mmHg untuk diastolik. (Mahdavi et al., 2020)

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

Terdapat dua tipe hipertensi secara umum yaitu hipertensi esensial (primer atau idiopati) dan Hipertensi sekunder. Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya, lebih dari 90% pasien termasuk jenis hipertensi primer, kebanyakan pasien hipertensi ini tidak menunjukkan keluhan atau gejala. Sebab-sebab yang mendasari hipertensi esensial masih belum diketahui. Namun sebagian besar disebabkan oleh ketidak normalan tertentu pada arteri, yakni mereka memiliki resistensi yang semakin tinggi (kekakuan atau kekurangan elastisitas) pada arteri-arteri yang kecil yang paling jauh dari jantung (arteri periferal atau arterioles), hal ini seringkali berkaitan dengan faktor-faktor genetik, obesitas, kurang olahraga, asupan garam berlebih, bertambahnya usia, dll. (Zhou et al., 2021)

2.2.2 Faktor Resiko Hipertensi

Faktor resiko hipetensi dapat dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi atau tidak dapat diubah dan dapat dimodifikasi atau dapat diubah.

3.2.3.1 Faktor yang tidak dapat di ubah

A. Riwayat keluarga

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

untuk mengalami hipertensi daripada individu yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi. (Efrianty et al., 2024)

B. Umur

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

C. Jenis Kelamin

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

D. Etnik

Diindikasikan angka kematian karena hipertensi paling rendah pada perempuan kulit putih pada angka 4,7%;

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

3.2.3.2 Faktor resiko yang dapat diubah

A. Diabetes

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

B. Stress

Stres adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh transaksi antara individu dan lingkungan yang menimbulkan persepsi jarak antara tuntutan yang berasal dari situasi dengan sumber-sumber daya sistem biologis, psikologis dan sosial dari seseorang. Stres merupakan suatu keadaan ketidak mampuan mengatasi ancaman yang dihadapi oleh mental, fisik dan spiritual manusia, yang pada suatu saat dapat mempengaruhi kesehatan fisik pada manusia tersebut. Dari definisi- definisi tersebut maka dapat disimpulkan bahwa stres merupakan ketidak mampuan seseorang dalam menghadapi ancaman dalam bentuk fisik maupun psikis yang berdampak pada terganggunya kesehatan pada orang tersebut. Stres meningkatkan *resistan vascular perifer*, *cardiac output* dan aktivitas sistem saraf parasimpatis. Stress dalam jangka waktu lama mengakibatkan hipertensi dapat terjadi. Stresor dapat berbagai hal, kesibukan, infeksi, trauma, obesitas, usia tua, obat, penyakit, pembedahan dan terapi medis yang dapat mengakibatkan stres. Stress terjadi melalui aktifitas saraf simpatis (saraf yang bekerja pada saat kita beraktifitas). Peningkatan aktifitas saraf simpatis mengakibatkan meningkatnya tekanan darah secara intermitten (tidak menentu). Menurut para ahli, stress merupakan salah satu faktor penunjang terjadinya hipertensi. (Sirenko, 2017)

C. Obesitas

Kombinasi dari obesitas dan dengan faktor lain sering disebut dengan metabolik sindroma yang mana akan selalu meningkatkan resiko hipertensi. Kelebihan berat badan atau obesitas merupakan predisposisi individu untuk diabetes tipe 2, hipertensi, penyakit jantung, stroke dan penyakit lainnya. (Seravalle & Grassi, 2017)

D. Nutrisi

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

E. Penyalah gunaan zat

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

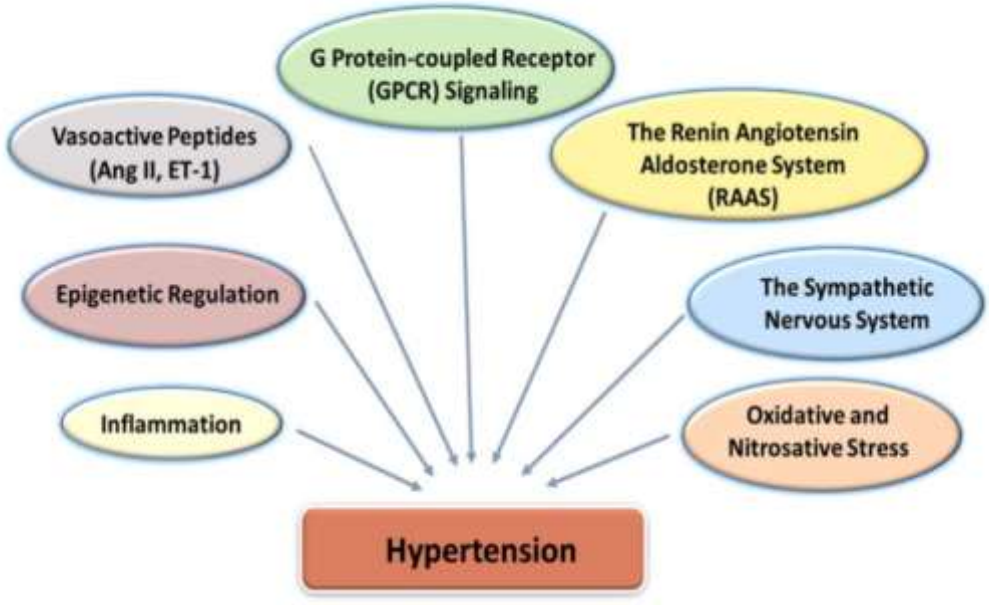
3.2.3 Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak dipusat vasomotor, pada medulla di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari *kolumna medulla spinalis ganglia simpatis* di t*oraks* dan abdomen. Rangsangan pusat *vasomotor* dihantarkan dalam bentuk implus yang bergerak ke bawah melalui system saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, *neuron preganglion* melepaskan *asetilkolin,* yang akan merangsang serabut saraf *pasca ganglion* ke pembuluh darah dimana dengan dilepaskannya norepineprin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah. Berbagai faktor seperti kecemasan dan ketakutan dapat mempengaruhi respon pembuluh darah terhadap rangsang vasokonstriksi. Individu dengan hipertensi sangat sensitif terhadap

norepinefrin, meskipun tidak diketahui dengan jelas mengapa hal tersebut bisa terjadi. (Harrison et al., 2021)

Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatis merangsang pembuluh darah sebagai respons rangsang emosi, kelenjar adrenal juga merangsang epinefrin, yang menyebkan vasokonstriksi. *Korteks adrenal* mensekresi *kortisol* dan *streroid* lainnya, yang dapat memperkuat respons *vasokonstriktor* pembuluh darah. Vasokonstriksi yang menyebabkan penurunan aliran ke ginjal, menyebabkan pelepasan rennin. Rennin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi *angiotensin II*, suatu vasokonstriktor kuat, yang pada gilirannya merangsang sekresi *aldosteron* oleh *korteks adreal*. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, menyebabkan peningkatan (Frąk et al., 2022)

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



Gambar 6. Faktor penyebab hipertensi

Hipertensi disebabkan atau dipengaruhi oleh tiga aspek yaitu frekuensi denyut jantung (HR), volume

sekuncup (SV) dan keadaan pembuluh darah atau besar pembuluh darah (TPR) dimana 3 aspek tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Untuk pertimbangan gerontology, perubahan structural dan fungsional pada sistem pembuluh perifer bertanggung jawab pada perubahan tekanan darah yang terjadi pada usia lanjut. Perubahan tersebut meliputi ateroksklerosis, hilangnya elastisitas jaringan ikat dan penurunan dalam relaksasi otot polos pembuluh darah, yang pada gilirannya menurunkan kemampuan distensi dan gaya regang pembuluh darah. Konsekuensinya, aorta dan arteri besar berkurang kemampuannya dalam mengakomodasi volume darah yang dipompa oleh jantung (volume sekuncup), mengakibatkan penurunan curang jantung dan peningkatan tahanan perifer.(Harrison et al., 2021)

3.3 Hubungan FOXO3a dan Hipertensi

Dalam kondisi hipertensi, salah satu mekanisme utama yang berkontribusi terhadap progresivitas penyakit adalah inaktivasi FOXO3a melalui jalur PI3K/AKT. Hipertensi yang disertai stres metabolik atau resistensi insulin mengaktivasi PI3K/AKT secara berlebihan. Jalur ini kemudian memfosforilasi FOXO3a, mengakibatkan translokasinya dari inti sel ke sitoplasma. Akibatnya, FOXO3a kehilangan fungsinya sebagai faktor transkripsi untuk gen-gen pelindung, termasuk gen antioksidan seperti MnSOD dan catalase. Penurunan aktivitas transkripsi ini menyebabkan berkurangnya perlindungan seluler terhadap stres oksidatif, sehingga mempercepat kerusakan struktur dan fungsi vaskular.(Mishra et al., 2021)

Hipertensi juga diketahui meningkatkan produksi radikal bebas atau Reactive Oxygen Species (ROS), yang memperparah stres oksidatif. Dalam keadaan normal, FOXO3a berperan penting dalam menginduksi ekspresi enzim-enzim antioksidan yang melindungi sel endotel pembuluh darah. Namun, ketika FOXO3a menjadi tidak aktif, sel endotel kehilangan kemampuan untuk menetralisir ROS secara efektif. Akibatnya, terjadi disfungsi endotel, peningkatan kekakuan arteri, dan proses remodelling pembuluh darah yang berkontribusi pada peningkatan tekanan darah secara progresif. Ini menciptakan siklus patologis yang memperburuk hipertensi dari waktu ke waktu.(Morris et al., 2015b)

Selain itu, FOXO3a berperan dalam regulasi autofagi, yaitu proses fisiologis penting untuk mengeliminasi organel yang rusak dan menjaga kelangsungan hidup sel otot polos vaskular. Ketika FOXO3a tidak aktif, proses autofagi terganggu, menyebabkan akumulasi organel yang tidak berfungsi dan peningkatan apoptosis sel vaskular secara patologis. Kondisi ini berdampak pada penurunan elastisitas pembuluh darah dan memicu kerusakan struktural yang semakin memperburuk resistensi vaskular perifer.(Cheng, 2019)

Dari sisi genetik, beberapa varian FOXO3a seperti SNP rs2802292 telah dikaitkan dengan respons fisiologis terhadap tekanan darah tinggi. Individu dengan alel protektif dari varian ini menunjukkan ketahanan lebih tinggi terhadap komplikasi hipertensi, termasuk stroke hemoragik dan kerusakan organ target. Sebaliknya, individu tanpa alel protektif cenderung memiliki kerentanan lebih besar terhadap stres oksidatif dan inflamasi kronis, sehingga meningkatkan risiko progresi hipertensi dan penyakit kardiovaskular terkait. Oleh karena itu, regulasi FOXO3a secara epigenetik dan genetik menjadi area potensial untuk pengembangan terapi baru dalam penanganan hipertensi yang lebih presisi dan individual.(Hardiany et al., 2024)

Secara fisiologis, FOXO3a berperan sebagai penjaga homeostasis sel dengan cara mengaktifkan gen-gen target yang terlibat dalam mekanisme pertahanan seluler. Misalnya, pada kondisi stres oksidatif, FOXO3a meningkatkan transkripsi enzim antioksidan seperti manganese superoxide dismutase (MnSOD) dan katalase, yang berfungsi mengurangi akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS). Fungsi ini sangat relevan dalam konteks kardiovaskular, mengingat stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama yang terlibat dalam patogenesis hipertensi. Aktivitas FOXO3a yang menurun dapat mengakibatkan berkurangnya kemampuan sel endotel dan sel otot polos vaskular dalam menangkal ROS, sehingga menimbulkan kerusakan endotel, peningkatan inflamasi vaskular, serta remodeling pembuluh darah. Kondisi tersebut pada akhirnya berkontribusi pada peningkatan resistensi vaskular sistemik dan perkembangan hipertensi kronis.(Zhao & Liu, 2021)

Selain itu, FOXO3a juga berperan dalam mengatur keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis sel otot polos vaskular (vascular smooth muscle cells, VSMCs). Gangguan regulasi faktor transkripsi ini dapat memicu proliferasi berlebihan VSMCs yang menjadi ciri khas remodeling vaskular pada hipertensi. Di sisi lain, FOXO3a memiliki hubungan dengan berbagai protein lain, seperti estrogen receptor α (ERα) dan sirtuin 1 (SIRT1), yang turut memperluas perannya dalam mekanisme protektif terhadap sistem kardiovaskular. Studi genetik bahkan menunjukkan bahwa variasi pada gen FOXO3a berhubungan dengan umur panjang dan daya tahan tubuh terhadap stres metabolik, yang secara tidak langsung memperlihatkan kontribusinya dalam menjaga kesehatan vaskular. Dengan demikian, FOXO3a bukan hanya berfungsi sebagai regulator transkripsi pada tingkat sel, tetapi juga sebagai faktor kunci dalam menjaga integritas sistem vaskular dan mencegah progresi hipertensi.(Velpuri et al., 2024)

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

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

Waktu : Penelitian akan dilakukan mulai dari November 2025 sampai April 2026.

3.2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain case control dengan observasi analitik melihat rasio ekspresi mRNA gen FOXO3a dua kelompok yaitu hipertensi dan normotensi. Metode yang digunakan untuk pemilihan sampel penelitian ini menggunakan metode *purposive sampling*. Yaitu bahan biologis tersimpan (BBT) yang pemeliharaan sampelnya dilakukan di laboratorium Biomolekuler lt.2. Sampel adalah darah dari subyek penelitian yang terlibat pada penelitian sebelumnya yang berjudul: Hubungan Level Ekspresi Gen Antioksidan Terhadap Kadar Malondialdehide Plasma Pada Usia di Atas 40 Tahun yang sudah melalui proses kaji etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Trsakti dengan No. 001/KER/FK/2024. Subyek adalah peserta yang diundang untuk mengikuti penelitian di Kelurahan Angke. Subjek yang dipilih harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berikut.

Kriteria Inklusi

- BBT yang dikelola penyimpanannya oleh Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
- Memiliki data berupa jenis kelamin, usia dan tekanan darah.
- BBT dengan usia responden > 50 tahun
- Disimpan dalam *freezer* pada suhu -80 derajat *Celcius*.

Kriteria Eksklusi

- BBT dengan usia Responden < 50 tahun
- Tercatat memiliki penyakit degenerative lainnya selain hipertensi

Penelitian ini merupakan analitis kategorik tidak berpasangan. Dengan menggunakan rumus penentuan besar sampel untuk penelitian analitis kategorik tidak berpasangan maka digunakan rumus besar sampel

menggunakan rumus sampel untuk uji hipotesis antara dua populasi dari program *sample size 2.0* dari Hosmer dan Lemeshow. jumlah sampel minimal untuk masing-masing kelompok adalah 32,9 sampel dibulatkan menjadi 33 sampel. Dengan mempertimbangkan kemungkinan *drop out,* jumlah sampel ditambahkan 10 % dengan perhitungan 33+ 3,3 = 36,3 sampel dibulatkan menjadi 36 sampel untuk masing-masing kelompok.

Bahan Penelitian:

- Ekspresi RNA- mRNA FOXO3a dengan pemeriksaan qPCR

  Pengukuran ekspresi relative mRNA diawali dengan mengukur konsentrasi dan kemurnian Sample BBT dilanjutkan dengan proses PCR menggunakan Rotorgene 6000 Series. Primer yang digunakan diperoleh melalui website Origene dengan desain sebagai berikut

Tabel 3. Sekuens primer

Primer	Sekuens
GAPDH Human qPCR Primer Pair (NM_002046) Forward	- GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG -3’
GAPDH Human qPCR Primer Pair (NM_002046) Reverse	- ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA -3’
FOXO3a Human qPCR Primer Pair (NM_001415142) Forward	- 5'-TCTACGAGTGGATGGTGCGTT-3
FOXO3a Human qPCR Primer Pair (NM_001415142) Reverse	- 5'-CGACTATGCAGTGACAGGTGG-3’

Sekuens primer kemudian disesuaikan menggunakan program Blast di situs National Center for Biotechnology Information (NCBI) dan dilanjutkan ke situs Primer3.

Instrumen penelitian:

Menggunakan Fasilitas yang berada di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Tahapan Pengumpulan Data

a. Persiapan

Tahap awal adalah persiapan pengumpulan data dimulai dengan menyusun alur penelitian dan menyediakan bahan pendukung.

Proses penelitian dimulai dengan membuat protokol penelitian dan membeli bahan pendukung berupa primer dan reagen untuk proses duplikasi cDNA.

b. Pemeriksaan Spesimen

Pengukuran ekspresi mRNA FOXO3a

Isolasi RNA dan pengukuran konsentrasi dan kemurnian hasil isolasi

RNA total diisolasi menggunakan *Quick-RNA*™ Miniprep Plus Kit dengan tipe *RNA from any sample*. Deskripsi produk dan protokol kerja dijelaskan terpisah pada penelitian terdahulu dan panduan yang didapatkan pada kit. Sampel ini berupa BBT yang dikelola oleh laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti diidentifikasi sesuai kriteria sampel penelitian. Hasil isolasi kemudian dilakukan pengukuran konsentrasi dan kemurnian total RNA pada panjang gelombang A260/A280 dengan spektrofotometer Nanodrop. Hasil purifikasi disimpan dalam lemari pendingin *ultra low temperature freezer* -80˚C. Hasil isolasi RNA yang dapat dipakai apabila konsentrasi lebih dari 20 ng/µL, proses isolasi terhadap sampel yang kurang dari konsentrasi 20 ng/µL akan di exclude. Jika hasil kemurnian diantara rentang 1,7 - 2,0 maka dapat dikategorikan hasil isolasi murni.

Prosedur Sintesis cDNA

Proses sintesis cDNA menggunakan kit SensiFAST™ cDNA Synthesis Kit. Dengan penambahan Enzim RT, buffer, RNA, NFW, dan sample RNA. Sampel RNA yang diperlukan adalah sebanyak 200ng. Dalam 1 well diperlukan 20 µl total master mix sehingga akan diperhitungkan jumlah sampel yang dibutuhkan kemudian disesuaikan dengan jumlah Reagen dan sisanya menggunakan NFW hingga 20 µl. Master mix berisi sampel dan reagen kemudian direaksikan dalam mesin PCR selama 40 siklus. Hasil Produk didilusi 1:10, Disimpan pada lemari freezer -80°C untuk proses selanjutnya.

Prosedur *qRT PCR (quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)*

Hasil Produk yang didapatkan melalui sintesis cDNA dilanjutkan untuk RT PCR. Setelah optimasi didapatkan suhu yang tepat kemudian sampel diukur dan dilakukan triplo dalam reaksi RT-PCR. Forward dan Reverse Primer dibuat menjadi konsentrasi 10uM. Dengan menggunakan kit SensiFAST™ SYBR® Lo-ROX Kit Reagen yang terdapat pada *plate* PCR terlihat pada tabel berikut.

Tabel 4. Reagen yang terdapat pada sumur piring PCR

Reagen	**Volume**
2x SensiFAST™ SYBR® Lo-ROX	5 µl
Forward primer	0,4 µl
Reverse primer	0,4 µl
Nuclease Free Water	2,2 µl
Sampel / template	2 µl
Total	10 µl

Pada proses *polymerase chain reaction* terjadi proses denaturasi untai DNA pada suhu 95 ^{o}C. Kemudian terjadi proses *annealing* dari primer gen target pada suhu 60^{o}C (gen GADPH dan SIRT1). Suhu optimal pelekatan primer diperoleh dari optimasi yang disebutkan sebelumnya. Langkah selanjutnya adalah pemanjangan atau elongasi dari pada suhu 72 ^{o}C. Siklus PCR berlangsung hingga 40 kali. Seperti terlihat pada table 2 berikut:

Tabel 5. Siklus PCR

Siklus	Suhu (^{o}C)	Waktu	Keterangan
40	95	5 detik	Denaturasi
	55-60	10 detik	*Annealing*
	72	5 detik	Elongasi

Selanjutnya metode Livak digunakan untuk menghitung hasil produk DNA. Produk PCR yang terbentuk ini diwakili oleh Ct (*Cycle threshold*). Ct yang terbentuk lebih cepat menandakan produk lebih cepat dihasilkan pada awal siklus PCR.

Pada rumus Livak untuk menghitung ekspresi relatif: $2^{-\Delta\Delta Ct}$

ΔCt (uji) = Ct uji – Ct referensi

ΔCt kontrol = Ct kontrol – Ct referensi

ΔΔCt = ΔCt uji - ΔCt kontrol

Metode livak ini menghitung ekspresi relatif dari suatu sampel dengan membandingkan ekspresi gen target pada kontrol dengan gen referensi. Gen referensi yang dipakai yaitu GADPH yang selalu diekspresikan dalam berbagai keadaan.

3.3. Metode Analisis

Analisis data akan menggunakan uji t test apabila persebaran data normal, apabila tidak normal maka akan menggunakan uji Mann Withney. Level ekspresi mRNA gen FOXO3a akan dibandingkan hasilnya antara kelompok hipertensi dan normotensi. Analisis hasil yang diperoleh menggunakan *GraphPad* yang didapat dari Supplier perangkat lunak. Standar signifikan untuk perhitungan statistik adalah nilai $p < 0.05$.

3.4. Indikator Capaian Penelitian

ASPEK		**CHECKLIST**
SKALA UNGGULAN	Skala Internasioal	
	Skala Nasional	v
	Skala Lokal	
TOPIK/TEMA RISET	*Top Down*	
	Semi Top Down	
	Bottom Up	v
SKEMA PENDANAAN	*Block Grant*	
	Kompetitif	v
	Pusat Penelitian	

PELAKSANA RISET	Individu	
	Riset Group	v
SUMBER DANA	Dana Desentralisasi	v
	DP2M (30%)	
	Mandiri PT	
	Kerjasama Luar negeri	
	Sumber Lain-lain	
KEY PERFORMANCE INDICATOR	Jurnal	v
	HKI	v
	Teknologi Tepat Guna	
	S3	
	Seminar	
	Publikasi Internasional	
	Buku Ajar	
	Lain_lain (BUNGA RAMPAI)	
MANAGEMEN PENGELOLAAN	LEMLIT	v
	Fakultas	
	Pusat Penelitian/Studi/Pengkajian	
BUKU PANDUAN	Buku Panduan Penelitian Usakti	v
	Buku Panduan Skim DP2M	
ALOKASI DANA DESENTRALISASI	0-50%	
	50-75%	v
	75-100%	

BAB 4. JADWAL PENELITIAN

Jadwal yang direncanakan

No.	Kegiatan	2025			2025 / 2026					
		10	11	12	1	2	3	4	5	6
1.	Pembuatan proposal	v								
2.			v							
3.	Persiapan penelitian			v						
4.	Kaji etik				v					
5.	Pengumpulan data					v				
6.	Pengolahan data						v			
	Presentasi dan pulikasi							v		

LUARAN

a. HKI

b. Publikasi Jurnal Internasional (tidak terakreditasi)

INTEGRASI TOPIK PENELITIAN

c. Dengan mata kuliah Biokimia

d. Dengan ekspresi gen longevity

BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB)

No	Komponen	Total
I.	**Biaya Langsung**	
A	Tenaga Ahli dan Tenaga Penunjang	8.725.000
B.1	Biaya bahan habis, peralatan, sewa peralatan	38.673.600
B.2	Perjalanan dan transport lokal	0
	Sub Total	47.398.600
II.	**Biaya Tidak Langsung**	
A	Laporan, Seminar, dan Publikasi	1.700.000
B	Forum Group Disscusion	0
	Sub Total	1.700.000
	TOTAL	**49.098.600**

DAFTAR PUSTAKA

Benetos, A., Petrovic, M., & Strandberg, T. (2019). Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*, *124*(7), 1045–1060. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236/ASSET/16581AA7-A7A1-4D59-80CA-FE63C76069A6/ASSETS/IMAGES/LARGE/1045FIG02.JPG

Cheng, Z. (2019). The FoxO-Autophagy Axis in Health and Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *30*(9), 658–671. https://doi.org/10.1016/J.TEM.2019.07.009

Efrianty, N., Citra, R., Sartika, T., Studi, P., Keperawatan, D.-I., & Al-Ma'arif Baturaja, S. (2024). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dan Sikap Pada Lansia Dengan Hipertensi Dalam Mengontrol Tekanan Darah. *Lentera Perawat*, *5*(1), 178–184. https://doi.org/10.52235/LP.V5I1.329

Frąk, W., Wojtasińska, A., Lisińska, W., Młynarska, E., Franczyk, B., & Rysz, J. (2022). Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*, *10*(8). https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10081938

Fuchs, F. D., & Fuchs, S. C. (2021). The Effect of Alcohol on Blood Pressure and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, *23*(10). https://doi.org/10.1007/S11906-021-01160-7

Hardiany, N. S., Nurfiyana, W., & Iswanti, F. C. (2024). Polymorphism of the Forkhead box-O3 (FOXO3) Longevity Gene rs2802292 and senescence-associated secretory phenotype (SASP) in Indonesian Elderly Population. *Nutrition and Healthy Aging*, *9*(1), 47–54. https://doi.org/10.3233/NHA-231516

Hardiany, N. S., Paramita, R., & Sucitra. (2021). *The mRNA expression of Forkhead box O3a (FOXO3a) as a longevity-associated gene in leucocytes of elderly women* (Vol. 2, Issue 2, pp. 74–77). Jurnal Pakistan Medical Association. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785946/

Hardiany, N. S., Remifta Putra, M. A., Penantian, R. M., & Antarianto, R. D. (2023). Effects of fasting on FOXO3 expression as an anti-aging biomarker in the liver. *Heliyon*, *9*(2). https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13144

Harrison, D. G., Coffman, T. M., & Wilcox, C. S. (2021). Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circulation Research*, *128*(7), 847–863. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082

Huang, H., & Tindall, D. J. (2011). Regulation of FoxO protein stability via ubiquitination and proteasome degradation. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1813*(11), 1961. https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2011.01.007

Kim, J. H., & Thiruvengadam, R. (2024). Hypertension in an ageing population: Diagnosis, mechanisms, collateral health risks, treatments, and clinical challenges. *Ageing Research Reviews*, *98*. https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102344

Liu, Y., Ao, X., Ding, W., Ponnusamy, M., Wu, W., Hao, X., Yu, W., Wang, Y., Li, P., & Wang, J. (2018). Critical role of FOXO3a in carcinogenesis. *Molecular Cancer*, *17*(1). https://doi.org/10.1186/S12943-018-0856-3

Mahdavi, A., Mohammadi, H., Foshati, S., Shokri-Mashhadi, Clark, N., Moafi, C. C. T., & Rouhani, A. &. (2020). *Effects of the dietary approach to stop hypertension (DASH) diet on blood pressure, blood glucose, and lipid profile in adolescents with hemophilia: A randomized clinical trial*. https://doi.org/10.1002/fsn3.1972

Mishra, S., Ravi, V., & Sundaresan, N. R. (2021). Role of FoxO transcription factors in aging-associated cardiovascular diseases. *Vitamins and Hormones*, *115*, 449–475. https://doi.org/10.1016/BS.VH.2020.12.018

Morris, B. J., Willcox, D. C., Donlon, T. A., & Willcox, B. J. (2015a). FOXO3: A Major Gene for Human Longevity - A Mini-Review. In *Gerontology* (Vol. 61, Issue 6, pp. 515–525). S. Karger AG. https://doi.org/10.1159/000375235

Morris, B. J., Willcox, D. C., Donlon, T. A., & Willcox, B. J. (2015b). FOXO3: A Major Gene for Human Longevity - A Mini-Review. In *Gerontology* (Vol. 61, Issue 6, pp. 515–525). S. Karger AG. https://doi.org/10.1159/000375235

Moussouni, A., Sidi-yakhlef, A., Hamdaoui, H., Aouar, A., & Belkhatir, D. (2022). Prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Algeria. *BMC Public Health*, *22*(1). https://doi.org/10.1186/S12889-022-13942-Y

Mugi Wahidin, Intan Silviana Mustikawati, & Alfons M.Latalay. (2025). Overview of Hypertension Prevalence and Its Main Risk Factors in Indonesia – a District-Level Data Analysis. *Amerta Nutrition*, *9*(3), 438–442.

Nho, R. S. (2014). FoxO3a and disease progression. *World Journal of Biological Chemistry*, *5*(3), 346. https://doi.org/10.4331/wjbc.v5.i3.346

Raina, R., Mahajan, Z., Sharma, A., Chakraborty, R., Mahajan, S., Sethi, S. K., Kapur, G., & Kaelber, D. (2020). Hypertensive Crisis in Pediatric Patients: An Overview. *Frontiers in Pediatrics*, *8*. https://doi.org/10.3389/FPED.2020.588911

Regensteiner, J. G., & Reusch, J. E. B. (2022). Sex Differences in Cardiovascular Consequences of Hypertension, Obesity, and Diabetes: JACC Focus Seminar 4/7. *Journal of the American College of Cardiology*, *79*(15), 1492–1505. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2022.02.010

Santos, B. F., Grenho, I., Martel, P. J., Ferreira, B. I., & Link, W. (2023). FOXO family isoforms. *Cell Death & Disease*, *14*(10). https://doi.org/10.1038/S41419-023-06177-1

Seravalle, G., & Grassi, G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*, *122*, 1–7. https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2017.05.013

Sirenko, Y. (2017). Effect of Beta - Blockers on Insulin Resistance in Patients with Hypertension and Metabolic Syndrome after 6 Months of Treatment. *Journal of Endocrinology and Diabetes*, *4*(2), 1–11. https://doi.org/10.15226/2374-6890/4/2/00175

Thompson, P., Logan, I., Tomson, C., Sheerin, N., & Ellam, T. (2020). Obesity, Sex, Race, and Early Onset Hypertension: Implications for a Refined Investigation Strategy. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *76*(3), 859–865. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15557

Touyz, R. M. (2022). Hypertension 2022 Update: Focusing on the Future. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *79*(8), 1559–1562. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19564

Velpuri, P., Patel, P., Yazdani, A., Abdi, A., Rai, V., & K. Agrawal, D. (2024). Increased Oxidative Stress and Decreased Sirtuin-3 and FOXO3 Expression Following Carotid Artery Intimal Injury in Hyperlipidemic Yucatan Microswine. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*, *08*(01). https://doi.org/10.26502/fccm.92920355

Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *13*, 3611. https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898

Zhao, Y., & Liu, Y. S. (2021). Longevity Factor FOXO3: A Key Regulator in Aging-Related Vascular Diseases. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.778674

Zhou, B., Carrillo-Larco, R. M., Danaei, G., Riley, L. M., Paciorek, C. J., Stevens, G. A., Gregg, E. W., Bennett, J. E., Solomon, B., Singleton, R. K., Sophiea, M. K., Iurilli, M. L. C., Lhoste, V. P. F., Cowan, M. J., Savin, S., Woodward, M., Balanova, Y., Cifkova, R., Damasceno, A., … Zuñiga Cisneros, J. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, *398*(10304), 957–980. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1

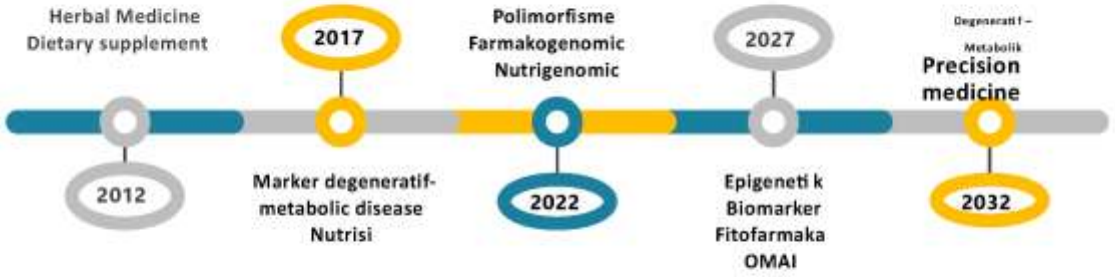
…

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN



***ROAD MAP* PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

<*Yohana*>, <*3608*>, <*0330108402*>



***ROAD MAP* PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

<*Meiyanti*>, <*2492*>, <*0309097407*>



***ROAD MAP* PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

<*Deasyka Yastani*>, <3296>, <4448766667231103>

LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN



SURAT PERNYATAAN BERKOMITMEN
PELAKSANAAN PENELITIAN TH. AKAD. 2025/2026

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama	:	dr. Yohana, M.Biomed.
NIK/NIDN/NIDK	:	3608 / 0330108402
Judul Penelitian	:	Rasio ekspresi relative gen FOXO3a pada hipertensi dan normotensi usia lebih dari 50 tahun.

No. rekening BNI : 427976759

Menyatakan

Bersedia/Berkomitmen

untuk menyusun dan menyerahkan Laporan Kegiatan Penelitian dengan Luaran sebagai berikut:

1. Hak Kekayaan Intelektual - Hak Cipta
2. Artikel Ilmiah - Jurnal Internasional
3. Bahan Ajar - Materi Paparan Format Powerpoint

Demikian, pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dengan penuh tanggung jawab.

Jakarta, 25 September 2025

Mengetahui
Ketua DRPM Fakultas

(Dr.dr.Verawati Sudarma,M.Gizi,Sp.GK)

Yang menyatakan
Ketua Peneliti

METERAI TEMPEL

(dr. Yohana, M.Biomed.)