

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN MTHFR C677T DENGAN KADAR TRIGLISERIDA DARAH PADA PASIEN JANTUNG KORONER

Cahyani Eka Tiastuti¹

Program Studi DIV Teknologi Laboratorium Medis, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, cahyaniekat@gmail.com

Didik Wahyudi^{2*}

Program Studi DIV Teknologi Laboratorium Medis, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, didik.wahyudi@stikesnas.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan Penyakit jantung koroner atau disingkat PJK adalah suatu kelainan yang disebabkan oleh penyempitan atau penghambatan pembuluh darah arteri yang mengalirkan darah ke otot jantung dan merupakan kelainan miokardium yang disebabkan oleh insufisiensi aliran darah koroner. Penyumbatan pembuluh darah ini disebabkan oleh adanya hiperlipidemia atau penumpukan lemak salah satunya trigliserida darah dan hiperhomosisteinemia atau peningkatan kadar homosistein dalam darah. Polimorfisme gen MTHFR C677T menyebabkan peningkatan kadar homosistein yang berhubungan erat dengan terjadinya aterosklerosis sebagai penyebab jantung koroner. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen MTHFR C677T terhadap kadar trigliserida darah pasien jantung koroner. **Metode** Penelitian ini dilakukan pada responden pasien jantung koroner di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen, dengan metode pendekatan cross sectional. Kadar trigliserida darah dilakukan dengan metode GPO-PAP dan polimorfisme gen MTHFR diperiksa dengan metode RT-PCR, hasil yang diperoleh dianalisa menggunakan uji Chi Square 2x2. **Hasil** Hasil penelitian didapatkan sebanyak 70% responden dengan kadar trigliserida normal dan 30% responden dengan kadar trigliserida tinggi, 3% responden memiliki genotype TT 20% memiliki genotype CT dan 77% memiliki genotype CC. Analisis statistik Chi-Square digunakan untuk mengetahui hubungan kedua variabel. **Kesimpulan** Hasil dari penelitian ini menunjukkan nilai $p=0,640$ dan bisa disimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan Polimorfisme gen MTHFR C677T terhadap kadar trigliserida darah pasien jantung koroner.

Kata Kunci: *Penyakit jantung koroner, trigliserida, polimorfisme gen MTHFR*

ABSTRACT

Introduction Coronary heart disease or abbreviated as CHD is a disorder caused by narrowing or obstruction of the arteries that supply blood to the heart muscle and is a myocardial disorder caused by insufficiency of coronary blood flow. Blockage of blood vessels is caused by hyperlipidemia or accumulation of fat, one of which is blood triglycerides and hyperhomocysteinemia or increased levels of homocysteine in the

blood. The MTHFR C677T gene polymorphism causes increased levels of homocysteine which is closely related to the occurrence of atherosclerosis as a cause of coronary heart disease. The aim of this study was to determine the relationship between the MTHFR C677T gene polymorphism and blood triglyceride levels in coronary heart patients. This research was conducted on respondents from coronary heart patients at RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen, using a cross sectional approach. **Method** Blood triglyceride levels were carried out using the GPO-PAP method and MTHFR gene polymorphism was examined using the RT-PCR method, the results obtained were analyzed using the 2x2 Chi Square test. **Result** The research results showed that 70% of respondents had normal triglyceride levels and 30% of respondents had high triglyceride levels, 3% of respondents had the TT genotype, 20% had the CT genotype and 77% had the CC genotype. Chi-Square statistical analysis was used to determine the relationship between the two variables. **Conclusion** The results of this study show a p value = 0.640 and it can be concluded that there is no significant relationship between the MTHFR C677T gene polymorphism and blood triglyceride levels in coronary heart patients.

Keywords: Coronary heart disease, triglycerides, MTHFR gene polymorphism

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner atau disingkat PJK adalah suatu kelainan yang disebabkan oleh penyempitan atau penghambatan pembuluh darah arteri yang mengalirkan darah ke otot jantung dan merupakan kelainan miokardium yang disebabkan oleh insufisiensi aliran darah koroner (Irmalita, 2015). Data RISKESDAS 2018 juga melaporkan bahwa prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia mencapai 1,5%, dengan prevalensi tertinggi terdapat di Provinsi Kalimantan Utara 2,2%, DIY 2%, Gorontalo 2% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Faktor-faktor penyebab serangan jantung adalah faktor utama yang meliputi tiga hal, yaitu perokok berat, hipertensi, dan kolesterol. Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi kadar kolesterol total di dalam darah melebihi batas normal ($>200\text{mg/dL}$) (Widyawati, 2021). Menurut *American Heart Association (AHA)*, hiperkolesterolemia yaitu kadar kolesterol total dan LDL di dalam darah melebihi

kadar normal. Kadar kolesterol tinggi di dalam darah merupakan salah satu penyebab utama aterosklerosis dan atau penyakit berkaitan dengan aterosklerosis, seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskuler iskemia, dan penyakit pembuluh darah perifer (Fonna *et al*, 2023).

Aterosklerosis adalah kerusakan pada dinding arteri yang mengenai dua lapisan membran yaitu intima dan media. Stress oksidatif, hipertensi, dan hiperkolesterolemia adalah tiga faktor utama yang menyebabkan aterosklerosis. Kondisi ini sering ditemukan bersama dan dapat menyebabkan atherogenesis lebih cepat terjadi. Aterosklerosis dapat terjadi karena adanya peningkatan dari kadar kolesterol yang tidak normal sehingga mengakibatkan adanya akumulasi kolesterol di dalam dinding pembuluh darah (Maulida *et al.*, 2018).

Terdapat dua penyebab peningkatan kadar homosistein antara lain hiperhomosisteinemia disebabkan oleh mutasi genetik enzim yang terlibat dalam

metabolisme homosistein serta hiperhomosisteinemia disebabkan oleh faktor lingkungan dan diet (Sosiawan *et al.*, 2022). Defek genetik pada gen yang mengkode sintesis enzim 5,10-*Methyltetrahydrofolat reductase* (MTHFR), metionin sintase, dan sistationin β sintase yang merupakan enzim kunci metabolisme homosistein akan menyebabkan lonjakan kadar homosistein dalam darah. Salah satu defek genetik yang paling sering adalah point mutation berupa substitusi basa C menjadi T di nukleotida 677, sehingga terjadi substitusi asam amino alanine menjadi valin pada region pengkode gen untuk MTHFR, defek ini menghasilkan enzim MTHFR yang lebih termolabil dengan waktu paruh separuh enzim normal. Sebanyak 12% ras Kaukasian adalah homozigot (genotip TT), individu ini memiliki kadar homosistein 35% lebih tinggi dari subjek normal (genotip CC). Polimorfisme enzim MTHFR akan mengakibatkan hiperhomosisteinemia ringan dan sedang (Suwanto, 2017). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen MTHFR C677T dengan kadar trigliserida darah pada pasien jantung koroner.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan menggunakan pendekatan cross sectional. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik kuota sampling. Jumlah sampel yang digunakan adalah 30 sampel pada rentang waktu pelaksanaan penelitian.

Alat yang digunakan dalam penelitian meliputi *Architect ci4100*, *Cobas z480 Real-Time PCR*, tabung SST, tourniquet, *vacutainer needle*, *vacutainer holder*, Alkohol 70%, centrifuge, OK plast, kapas kering, tabung K3EDTA, clinipet, yellow

tip, white tip, *vortex*, *mikrosentrifuge*, spin column, tabung reaksi, rak tabung, serum cup fisher steril, *Biosafety cabinet*.

Pemeriksaan trigliserida darah menggunakan sampel serum, sedangkan untuk pemeriksaan polimorfisme gen MTHFR C677T menggunakan sampel *whole blood* K3EDTA. Reagen yang digunakan untuk pemeriksaan trigliserida darah yaitu menggunakan kit *Trigliserida Liquicolor*. Untuk isolasi DNA menggunakan reagen dari kit *Intron G-spin™ Total DNA*. Untuk pemeriksaan polimorfisme menggunakan *PCR HRM Clara*, *Primer Clara SNP Genotyping Assay* MTHFR C677T menggunakan *fluorescence VIC* atau FAM dengan sekuen *SNP Site* adalah primer *Forward* 5'GTAGTAGTGCCTCGAAAAG-3' dan primer *Reverse* 5'TTGAAGGAGAAGGTGTC-3' (El Hajj Chehadeh *et al.*, 2016).

Reagen Mixture untuk PCR menggunakan reagen *HRM Clara PCR Master Mix* dengan volume total 25 μ l yang terdiri dari 2x campuran *HRM Clara* 10 μ l forward primer dan reverse primer 1,6 μ l 5 μ l DNA template PCR grade dH₂O 3,4 μ l Amplifikasi dilakukan menggunakan alat *Cobas z480 Real-Time PCR* dengan standard protokol sebagai berikut: 2 menit aktivasi enzim pada 95°C, diikuti dengan 40 siklus amplifikasi yang terdiri dari denaturasi selama 15 detik pada 95°C, dan *annealing/extension* selama 60 detik pada suhu 57°C.

Data yang diperoleh dianalisis dengan teknik analisis data statistik *Chi-Square* 2x2 dengan mengkategorikan kadar trigliserida darah sebagai lebih dari normal & normal dan mengkategorikan polimorfisme gen MTHFR (ada atau tidaknya perubahan alel C ke T). Data yang didapat diujikan dengan menggunakan SPSS (Butarbutar, 2020)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 30 responden yang merupakan pasien dengan diagnose PJK dibuktikan dengan rekam medis pasien. Responden yang terlibat diantaranya 20 responden laki-laki dan 10 responden perempuan. Karakteristik umum subyek penelitian dijabarkan pada tabel di bawah ini :

Tabel 1. Distribusi responden berdasarkan jenis kelamin

JENIS KELAMIN	Normal <150 mg/dL	Tinggi >150 mg/dL	Total
	n(%)	n(%)	
Laki-laki	14 (47)	6 (20)	20 (67)
Perempuan	7 (23)	3 (10)	10 (33)
	21 (70)	9 (30)	30 (100)

Tabel 2. Distribusi responden berdasarkan usia

USIA	Normal <150 mg/dL	Tinggi >150 mg/dL	Total
	n(%)	n(%)	
< 50 Tahun	4 (13)	3 (10)	7 (23)
> 50 Tahun	17 (57)	6 (20)	23 (77)
	21 (70)	9 (30)	30 (100)

Tabel 3. Distribusi genotype

MTHFR C677T	Trigliserida Normal (<150)	Trigliserida Tinggi (>150)	Total

	mg/dl	mg/dl	
	n(%)	n(%)	n(%)
CC	17 (57)	6 (20)	23 (77)
CT	4 (13)	2 (7)	6 (20)
TT	0 (0)	1 (3)	1 (3)
	21 (70)	9 (30)	30 (100)

Penelitian ini didapatkan hasil pasien jantung koroner didominasi oleh laki-laki sebesar 67% dan perempuan sebesar 33%. Pasien jantung koroner pada penelitian ini juga didominasi responden dengan usia lebih dari 50 tahun sebesar 77%, sedangkan responden dengan usia di bawah 50 tahun sebanyak 2%. Tabel 3 menunjukkan genotype CC pada penelitian ini sebanyak 23 responden, genotip CT sebanyak 6 responden dan genotip TT sebanyak 1 responden.

Data dari table 3 diuji menggunakan uji statistik *Chi Square* 2x2 dan didapatkan nilai $p=0,640(p>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan signifikan antara *polimorfisme* gen MTHFR C677T terhadap peningkatan kadar trigliserida darah. Kemudian dari hasil analisa statistik *Chi Square* diketahui bahwa apabila seseorang memiliki alel T pada gen MTHFR C677T akan meningkatkan resiko peningkatan kadar trigliserida darah sebesar 2,125 kali lebih besar (OR =2,125) dari pada yang tidak memiliki alel T.

Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar penderita jantung koroner yaitu laki-laki. Secara biologis, ada perbedaan yang signifikan pada jantung perempuan dan laki-laki. Misalnya, jantung perempuan biasanya berukuran lebih kecil, begitu juga beberapa ruang di dalamnya. Dinding yang membagi beberapa bilik jantung juga lebih tipis.

Sementara itu, jantung perempuan memompa lebih cepat dibandingkan laki-laki, yaitu sekitar 10 % lebih sedikit darah dengan setiap tekanan. Penderita jantung koroner juga mayoritas berusia di atas 50 tahun, hal ini karena usia menyebabkan perubahan di dalam jantung dan pembuluh darah serta akibat dari akumulasi progresif dari aterosklerosis pada arteri koronaria seiring penuaan. Pada sistem kardiovaskuler, proses menua menyebabkan detak jantung menurun, mempersempit lumen arteri koroner akan mengganggu aliran darah ke otot jantung sehingga terjadi kerusakan dengan gangguan fungsi otot jantung (Melyani *et al.*, 2023).

Kadar triglisierida darah pada responden di penelitian ini cenderung normal yaitu sebesar 70% dari seluruh responden. Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya faktor perubahan pola makan responden yang lebih sehat maupun faktor dari terapi obat yang diberikan oleh dokter kepada responden. Terapi obat ini sendiri bertujuan untuk mengendalikan penumpukan lemak salah satunya triglisierida di dalam pembuluh darah dengan cara dihancurkan (Saragih, 2020). Kadar triglisierida di dalam darah pasien jantung koroner yang masih cenderung tinggi setelah mendapat pengobatan dapat dikarenakan faktor degeneratif yang membuat plak di dalam pembuluh darah tidak dapat dihancurkan, hal ini yang mendorong beberapa pasien jantung koroner untuk dilakukan tindakan pemasangan ring, namun pemasangan ring ini sendiri berfungsi untuk membuka pembuluh darah yang tersumbak plak, sehingga kadar triglisierida dalam darah tetap tinggi.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara *polimorfisme* gen MTHFR C677T dengan

kadar triglisierida darah. Salah satu faktor yang menyebabkan yaitu adanya peran dari sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh, beberapa vitamin juga berfungsi sebagai kofaktor metabolisme homosistein. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Suwanto (2017), dalam penelitian tersebut menunjukkan bahwa adanya *polimorfisme* gen MTHFR C677T tidak berhubungan dengan peningkatan kadar triglisierida darah. Pada penelitian tersebut didapatkan pula pemberian suplemen asam folat dan vitamin B pada pasien jantung koroner menunjukkan hasil bahwa kadar homosistein pasca-suplementasi mengalami penurunan signifikan, sehingga kadar triglisierida dalam darah bisa dikendalikan, namun tidak membuktikan adanya penurunan kematian akibat penyakit kardiovaskuler.

Hasil dari penelitian ini juga diperoleh kesimpulan secara kasar bahwa penyebab penyakit jantung koroner tidak mutlak karena adanya *polimorfisme* gen MTHFR C677T. Penyakit jantung koroner juga bisa disebabkan karena hipertensi, penyakit bawaan *Diabetes mellitus*, obesitas, kebiasaan merokok, diet yang buruk dan juga pola hidup yang tidak sehat. Resiko terkena penyakit jantung koroner juga meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Bachtiar *et al.*, 2023).

SIMPULAN

Setelah diuraikan oleh peneliti pada hasil dan pembahasan bisa diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara *polimorfisme* gen MTHFR C677T dengan kadar triglisierida dalam darah pada pasien jantung koroner.

SARAN

Untuk peneliti selanjutnya diharapkan bisa melakukan penelitian deteksi

polimorfisme gen MTHFR C677T sebelum diberikannya terapi pada pasien jantung koroner. Selain itu diharapkan bisa melakukan penelitian pada keturunan pasien jantung koroner sebagai bentuk tindakan preventif kejadian penyakit jantung koroner. Peneliti selanjutnya diharapkan juga bisa mengendalikan faktor-faktor yang berisiko mengganggu pemeriksaan seperti kontaminasi dari luar, optimasi PCR

Peneliti berharap dengan adanya penelitian ini timbul kesadaran di masyarakat untuk menerapkan hidup sehat sebagai tindakan untuk mencegah resiko yang lebih buruk yang ditimbulkan oleh penyakit jantung koroner.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional dan Laboratorium Biologi Molekuler RSUD Soehadi Prijonegoro Sragen, Jawa Tengah yang telah mendukung sepenuhnya dalam penelitian ini, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh keluarga dan kerabat atas dukungan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bachtiar, L., Gustaman, R. A., & Maywati, S. (2023). Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner (Pjk) (. *Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia*, 19(1), 52–60. <https://doi.org/10.37058/jkki.v19i1.6862>
- Butarbutar, D. (2020). No Title. *Analisis Data SNP (Single Nucleotide Polymorphism) Dengan Metode Chi-Square*.
- Fonna, T. R., & Rahmat. (2023). Dislipidemia. *Jurnal Kesehatan Amanah*, 7(1).

Irmalita. (2015). *Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut (3 ed)*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia.

Maulida, M., Mayasari, D., & Rahmayani, F. (2018). Pengaruh Rasio Kolesterol Total terhadap High Density Lipoprotein (HDL) pada Kejadian Stroke Iskemik The Influence of Total Cholesterol Ratio Against High Density Lipoprotein (HDL) in The Incidence of Ischemic Stroke. *Majority*, 7(21), 214–218.

Melyani, M., Tambunan, L. N., & Baringbing, E. P. (2023). Hubungan Usia dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Rawat Jalan di RSUD dr. Doris Sylvanus Provinsi Kalimantan Tengah. *Jurnal Surya Medika*, 9(1), 119–125. <https://doi.org/10.33084/jsm.v9i1.5158>

Saragih, A. D. (2020). Terapi Dislipidemia untuk Mencegah Resiko Penyakit Jantung Koroner. *Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences*, 1(1), 15–24. <https://doi.org/10.37287/ijnhs.v1i1.223>

Sosiawan, A., Kurniati, M., Nuraini, I., A'yun, Q., Coen, R. M., Danudiningrat, P., Mulyawan, I., Purnama, R., Iskandar, D., & Hassan, R. (2022). Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X Volume • 15 • Number • 4 • 2022 Clinical article. In *J Int Dent Med Res* (Vol. 15, Issue 4). <http://www.jidmr.com>

Suwanto, D. (n.d.). *CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT Akreditasi PP IAI-2 SKP Peran Hiperhomosisteinemia dalam Aterosklerosis* (Vol. 44, Issue 9).

Widyawati. (2021). *Penyakit Jantung*

Cahyani Eka Tiasuti dkk : Hubungan Polimorfisme Gen MTHFR C677T Dengan Kadar Trigliserida Darah pada Pasien Jantung Koroner

Koroner Didominasi Masyarakat Kota.

<http://www.sehatnegeriku.kemkes.go.id>