

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian nomor satu didunia. Data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan pada tahun 2008 lebih dari 17 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit jantung dan pembuluh darah disebabkan oleh PJK. Tahun 2014 data Organisasi Kesehatan Dunia melaporkan dari 49 negara di Eropa dan Asia utara, lebih dari 4 juta kematian tahunan disebabkan oleh PJK. Tahun 2016 menurut data *American Heart Association* (AHA) terdapat 15,5 juta orang menderita PJK (Mendis *et al.*, 2011; Nichols *et al.*, 2013; Sanchis-Gomar *et al.*, 2016).

Berdasarkan laporan Riskesdas Kementerian Kesehatan Indonesia bahwa prevalensi penyakit jantung menurut diagnosis dokter sebesar 1,5%, dimana laki-laki memiliki prevalensi 1,3%, sedangkan wanita memiliki prevalensi 1,6%. Provinsi yang memiliki tingkat prevalensi tertinggi penyakit jantung 2,2 % terdapat di Kalimantan utara, dan yang terendah 0,7% dari NTT (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

PJK memiliki berbagai manifestasi seperti Infark miokard (IM), angina pectoris stabil, angina pectoris tidak stabil dan infark miokard (IM). Infark miokard (IM) terbagi atas ST segmen elevasi (STEMI), tanpa ST segmen elevasi (NSTEMI) dan angina pectoris tidak stabil. Prevalensi kejadian infark miokard dari survey menunjukan laki-laki lebih tinggi dari perempuan dengan angka kematian mencapai 10%. Gejala yang timbul pada pasien SKA yaitu rasa tidak nyaman didada seperti

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

rasa nyeri, tertekan, sesak dan terbakar, serta data elektrokardiogram (EKG) (Piepoli *et al.*, 2016; PERKI, 2018; Khan *et al.*, 2020).

Penelitian lee *et al* didapatkan prevalensi SKA 79,44% pria dan 20,56% wanita, dengan STEMI 47,59%, NSTEMI 26,14%, dan angina tidak stabil 26,27% (Lee *et al.*, 2021). Yudi *et al* mengatakan dari pasien yang mengalami SKA sekitar 12 % memiliki resiko berulang dan 20% terjadi iskemik. Data dari chan *et al* tahun 2015 penyebab kematian terbanyak penduduk asia pasifik adalah SKA dengan kematian di rumah sakit lebih dari 5%, dengan penduduk asia pasifik sekitar 4,2 milyar. Faktor resiko terjadinya SKA antara lain umur, jenis kelamin, kebiasaan merokok, hipertensi, dislipidemia, obesitas, diabetes melitus (DM), dan juga faktor genetik, sehingga perlu upaya pencegahan dan pengendalian faktor resiko. Upaya pencegahan antara pola hidup sehat (diet, olahraga, berhenti merokok, obat kardioprotektif, serta tindakan revaskularisasi, terapi antitrombosis (Chan *et al.*, 2016; PERKI, 2018; Yudi *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan terkait faktor genetik yaitu adanya polimorfisme atau *Single nucleotide polymorphisms* (SNP) sebagai faktor resiko terjadinya SKA. *Single nucleotide polymorphisms* (SNP) merupakan suatu variasi dari urutan basa tunggal pada titik tertentu dalam genom. SNP digunakan untuk mendeteksi penyakit genetik. SNP sebagian besar adalah *bi-allelic* yang memiliki dua kemungkinan alel sehingga memiliki tiga kemungkinan genotipe, misal alel untuk lokus SNP adalah A dan B yang mewakili nukleotida C,T, A atau G maka kemungkinan 3 genotipe adalah AA, BB atau AB. (Butler and L, 2012).

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Gen MTHFR (*Methylenetetrahydrofolate Reductase*) adalah gen yang mengkode enzim *methylenetetrahydrofolate reductase*. Enzim ini berperan dalam metabolisme homosistein yang mengkatalisis 5,10-*methylenetetrahydrofolate* (M5,10 – MTHF) menjadi 5-*methyltetrahydrofolate* (5-MTHF) bila terjadi gangguan penurunan aktivitas enzim maka dapat menyebabkan peningkatan plasma homosistein, hal ini berkaitan dengan beberapa kondisi salah satunya penyakit jantung koroner. Penurunan aktivitas enzim merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner (Kölling *et al.*, 2004; Butler *et al.*, 2018a; Nefic, Mackic-Djurovic and Eminovic, 2018).

Penelitian tentang *Single nucleotide polymorphisms* MTHFR paling sering pada gen MTHFR C677T dan A1298C. Polimorfisme MTHFR dikaitkan dengan peningkatan risiko melahirkan anak dengan cacat tabung saraf, keguguran berulang, diabetes mellitus, dan kanker usus besar (Yadav *et al.*, 2013). Maskoen *et al* pada penelitian di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, menyebutkan kejadian polimorfisme gen MTHFR C677T memiliki hubungan dengan kanker serviks (Maskoen *et al.*, 2016).

Polimorfisme MTHFR C677T yaitu terjadinya perubahan sitosin menjadi timin, mengakibatkan enzim MTHFR berkurang aktivitasnya, lokasi varian gen ini berada pada ekson 4. Variasi genotipe terdiri dari CC sebagai *wildtype*, CT sebagai varian heterozigot, dan TT sebagai varian homozigot. Subjek dengan genotipe TT atau CT memiliki tingkat aktivitas enzim yang lebih rendah (masing-masing 30% dan 65%) dibandingkan subjek yang membawa genotipe CC (Taioli *et al*, 2009). Prevalensi gen MTHFR C677T bervariasi dimana prevalensi alel T tergantung

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

etnis dan ras. Meksiko merupakan negara dengan prevalensi tertinggi gen MTHFR C677T dengan nilai sebesar 59%. Prevalensi gen MTHFR C677T di Asia sebesar 20,8%. Populasi ras jawa di Indonesia memiliki prevalensi gen MTHFR C677T sebesar 6%. Penelitian lain mendapatkan bahwa frekwensi alel T pada populasi Guangxi Yao didapati sebesar 22,6%, di Australia didapati sebesar 32,2%, di Shandong, 63,1% (Cai *et al*, 2014). Prevalensi gen MTHFR A1298C juga bervariasi pada berbagai negara. Kanada, India, dan negara di Eropa memiliki prevalensi gen ini sebesar 36%. Arab sebesar 9,1% sedangkan negara Cina sebesar 17%, namun untuk ras jawa belum diketahui (Afaque Alam, 2016; Nefic, Mackic-Djurovic and Eminovic, 2018).

Pemeriksaan yang digunakan untuk mendeteksi MTHFR C677T dengan cara *Restriction Fragment Length Polymorphism-PCR (PCR-RFLP)* menggunakan enzim endonuklease restriksi *Hinf I*, amplicon 198 bp (NefiMackic-Djurovic and Eminovic, 2018). Bahan dasar untuk penelitian dengan metode PCR-RFLP berupa buffy coat yang diperoleh dari *whole blood* yang telah disentrifus. Metode PCR-RFLP berbahan dasar *whole blood* yang akan disentrifus dan diambil buffy coat, kemudian dilakukan proses ekstraksi DNA menggunakan Qiagen® (QIAGEN, 2016).

Homosistein merupakan asam amino yang dihasilkan dari proses sintesa metionin menjadi sistein. Peningkatan kadar homosistein akan meningkatkan resiko terjadinya penyakit vaskuler, trombosis, stroke dan PJK. Meningkatnya kadar homosistein ini dipengaruhi oleh faktor genetik, kebiasaan merokok, gaya hidup, rendahnya asupan asam folat, vitamin B12, dan vitamin B6 yang dibutuhkan

sebagai kofaktor untuk metabolisme homosistein. (Guthikonda and Haynes, 2006; Bhargava, 2018)

Pemeriksaan homosistein menggunakan metode *Enzyme- Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) untuk mendeteksi kadar homosistein secara kuantitatif. Prinsip dari pemeriksaan homosistein di mana pada *plate* akan dilapisi dengan antibodi homosistein dan diukur pada panjang gelombang 450 nm (Homocysteine and Kit, no date).

Berdasarkan data di atas dimana terdapat hubungan antara kejadian SKA dengan SNP Gen MTHFR C677T dan belum ada penelitian tentang SNP Gen MTHFR C677T di Indonesia sehingga mendorong peneliti untuk meneliti SNP gen MTHFR C677T dan peningkatan kadar homosistein pada kejadian SKA.

1.2. Rumusan masalah

1. Apakah *Single Nucleotide Polymorphism* gen MTHFR C677T berhubungan terhadap kejadian SKA?
2. Apakah *Single Nucleotide Polymorphism* gen MTHFR C677T berhubungan terhadap peningkatan kadar homosistein?
3. Apakah peningkatan kadar homosistein berhubungan terhadap kejadian SKA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis hubungan SNP *Single Nucleotide Polymorphism* gen MTHFR C677T dan peningkatan kadar homosistein terhadap kejadian SKA.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan *Single Nucleotide Polymorphism* gen MTHFR C677T pada kejadian SKA
2. Menganalisis hubungan *Single Nucleotide Polymorphism* gen MTHFR C677T pada peningkatan kadar homosistein
3. Menganalisis hubungan peningkatan kadar homosistein pada pasien SKA

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi bahwa *Single Nucleotide Polymorphism* gen MTHF C677T memiliki peran dalam kejadian SKA

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberitahukan informasi berupa upaya untuk pencegahan dan pengendalian untuk mengurangi angka kejadian SKA.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai faktor resiko yang berpengaruh terhadap kejadian PJK, sehingga masyarakat dapat melakukan upaya pencegahan dan pengendalian untuk mengurangi angka kejadian PJK khususnya SKA.