

## **SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: USIA DAN GOLONGAN DARAH DENGAN POLIMORFISME APO-E PADA PENDERITA JANTUNG KORONER (PJK)**

Qomariah Hasanah<sup>1\*</sup>, Elvira Yunita<sup>2</sup>, Nur Hasanah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Tadris Ilmu Pengetahuan Alam, Fakultas Tarbiyah dan Tadris, Universitas Islam Negeri Fatmawati Sukarno Bengkulu, Kota Bengkulu, 38211, Indonesia

<sup>2</sup>Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Kota Bengkulu, Indonesia

<sup>3</sup>Program Studi Farmasi, STIKes Widya Dharma Husada Tangerang, Kota Tangerang Selatan 15417, Indonesia

<b>ARTICLE INFORMATION</b>	<b>ABSTRACT</b>
<p><i>*Corresponding Author</i></p> <p>Qomariah Hasanah  <a href="mailto:qomariah.hasanah@iainbengkulu.ac.id">qomariah.hasanah@iainbengkulu.ac.id</a></p>	<p><i>Coronary Heart Disease (CHD) has two risk factors, namely risk factors that cannot be modified including genetics, age, blood type and gender. Recent research on apo E gene polymorphism in people with CHD shows that there is a relationship between age factors and blood type factors to the incidence of apo-e gene polymorphism. The purpose of this study was to examine the relationship between age and blood group factors on the apo E gene polymorphisms found in CHD patients. This study used the Systematic Literature Review (SLR) method using several article references that are relevant to the relationship of age and blood type factors with the incidence of Apo-E gene polymorphism in patients with coronary heart disease. The search for literatur sources focuses on medical and health scientific publications on the NCBI search site (Pubmed) and Google Scholar searches. The secondary data source in this review literature comes from literature published in the last 5 years, namely 2017-2022. The results of the study showed that genetically the apo E4 allele of the APO-E gene is strongly associated with an increase in LDL, resulting in an increase in coleterol in the blood. The age factor shows that the more you get older, the greater the probability of CHD events. A person who has a non-O blood type is more at high risk of developing CHD, that is, the blood type A group is more at high risk when compared to the blood type B group.</i></p>
<p><b>Keywords:</b></p> <p>Coronary Heart Disease (CHD);            Polimorfism;            Age;            Blood Group</p>	
<p><b>Kata Kunci:</b></p> <p>Penyakit Jantung Koroner (PJK);            Polimorfisme Apo E;            Usia;            Golongan Darah</p>	<p>Penyakit Jantung Koroner (PJK) mempunyai dua faktor resiko, yaitu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi genetik, usia, golongan darah dan jenis kelamin. Penelitian terbaru mengenai Polimorfisme gen apo E pada penderita PJK menunjukkan bahwa ada hubungan antara faktor usia dan faktor golongan darah terhadap kejadian polimorfisme gen apo-e. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji hubungan antara faktor usia dan faktor golongan darah terhadap polimorfisme gen apo E yang ditemukan pada penderita PJK. Penelitian ini menggunakan metode <i>Systematic Literature Review</i> (SLR) menggunakan beberapa refensi artikel yang relevan dengan hubungan faktor usia dan golongan darah dengan kejadian polimorfisme gen Apo-E pada penderita penyakit jantung koroner. Pencarian sumber lliteratur berfokus pada publikasi ilmiah kedokteran dan kesehatan pada situs pencarian NCBI (Pubmed) dan pencarian Google Scholar. Sumber data sekunder dalam literatur review ini berasal dari literatur yang di publikasikan 5 tahun terakhir, yaitu tahun 2017-2022. Hasil kajian penelitian menunjukkan bahwa secara genetik alel apo E4 dari gen APO-E sangat berhubungan dengan peningkatan LDL, sehingga terjadi peningkatan koleterol dalam darah. Pada faktor usia memnunjukkan bahwa semakin bertambahnya usia maka kemungkinan terjadinya kejadian PJK akan semakin besar. Seseorang yang memiliki golongan darah non-O lebih berisiko tinggi terkena PJK, yaitu kelompok bergolongan darah A lebih berisiko tinggi bila dibandingkan dengan kelompok bergolongan darah B.</p>

## PENDAHULUAN

Penyakit Kardiovaskular masih menjadi ancaman dunia dan menjadi penyakit nomor 1 penyebab kematian, lebih dari 17,7 juta orang di dunia meninggal karena penyakit jantung (WHO, 2015). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) di tahun 2018 menyatakan bahwa presentasi penyakit jantung di Indonesia tertinggi terjadi di provinsi Kalimantan Utara sebesar 2,2% kemudian diikuti oleh provinsi DI Yogyakarta dan Gorontalo dengan 2,0%, DKI Jakarta, Kalimantan Timur dan Sulawesi Tengah dengan 1,9%. Selain itu, prevalensi penyakit jantung di provinsi Bengkulu yaitu 1,3%. (Kementerian Kesehatan RI, 2018)

Arteriosklerosis adalah kejadian dimana menebalnya dinding pembuluh darah oleh kolesterol, akhirnya terjadinya pengurangan elastisitas pembuluh darah, lalu kemudian terjadi penyumbatan aliran darah. Plak aterosklerosis memiliki inti yang kaya lipid lalu pertumbuhan yang berlebih menutupi sel otot polos, pada akhirnya jaringan ikat yang kaya kolagen tertutup (Groot *et al.*, 2020). Bila arteriosklerosis dialami pembuluh darah yang menuju ke jantung sehingga dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, dan apabila terjadi arteriosklerosis di pembuluh darah ke atau di otak maka seseorang dapat mengalami stroke.

Istilah Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau Penyakit Arteri Koroner merupakan penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan arteriosklerosis (Li *et al.*, 2016). Secara umum, Penyakit Jantung Koroner (PJK) mempunyai dua faktor resiko, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi genetik, usia, golongan darah dan jenis kelamin. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi misalnya hipertensi, mengkonsumsi alkohol, merokok dan diabetes. Kedua faktor tersebut saling berkaitan (Elfi *et al.*, 2021).

Penyelesaian proyek genom manusia adalah landasan ditetapkan sekitar 25.000 gen penyandi protein yang dimiliki manusia. Hal tersebut menjadi kunci diketahuinya penyakit yang disebabkan oleh keturunan maupun penyakit yang mengenai manusia, karena penemuan menyatakan bahwa segala penyakit mendapati perubahan struktur genetik. Polimorfisme merupakan fenomena terjadinya perubahan atau disebut dengan mutasi gen dimana perubahan tersebut tidak menimbulkan perubahan struktur protein akan tetapi hanya menyebabkan variasi pada fungsi protein. Polimorfisme tidak memberikan efek klinis, tetapi dapat menentukan kerentanan terhadap suatu penyakit. Polimorfisme berdampak terjadinya perubahan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Kejadian

polimorfisme akan terus diwariskan sehingga jumlah polimorfisme dapat berbeda-beda pada setiap etnis (Triwani & Saleh, 2015)

Beberapa penelitian mengenai kejadian polimorfisme gen APO E telah terjadi pada penderita PJK (Wahab *et al.*, 2021). Identifikasi polimorfisme gen APO E yang telah dilakukan ini untuk mengetahui variasi genetik pada penderita PJK. Sehingga dapat mengidentifikasi pasien yang berisiko terhadap PJK dan dapat dilakukan tindakan preventif. Namun, kajian penelitian mengenai hubungan usia dan golongan darah terhadap polimorfisme gen APO E pada penderita PJK belum pernah diteliti. Oleh karena itu, penelitian ini untuk menganalisis hubungan usia dan golongan darah terhadap polimorfisme gen APO E pada penderita PJK.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR), merupakan suatu metode yang dilakukan dengan mengumpulkan, mengidentifikasi, dan mengevaluasi penelitian/artikel yang terkait pada topik tertentu. *Literature reviews* ini menggunakan beberapa referensi artikel yang relevan dengan hubungan faktor usia dan golongan darah dengan kejadian polimorfisme gen Apo-E pada

penderita penyakit jantung koroner. Pencarian sumber literatur berfokus pada publikasi ilmiah kedokteran dan kesehatan pada situs pencarian NCBI (Pubmed) dan pencarian Google Scholar. Sumber data sekunder dalam literatur review ini berasal dari literatur yang di publikasikan 5 tahun terakhir, yaitu tahun 2017-2022. Pada situs tersebut dimaukan *keyword* : CVD, Polimorfisme gen APO E, usia dan golongan darah.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Polimorfisme Gen APO-E pada Penderita Jantung Koroner**

Polimorfisme gen dapat dipengaruhi oleh resistensi antiplatelet dan variasi genetik. Salah satu pengobatan PJK yaitu dengan mengonsumsi antiplatelet dengan berbagai jenis yaitu *Cyclooxygenase I* (CoX-1), antagonis reseptor P2Y12 dengan ADP. Variasi *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dalam gen *prostaglandin endoperoxide synthase 1* (PTGS1) meliputi berhubungan dengan respon terhadap antiplatelet. Meskipun demikian, polimorfisme genetik enzim COX-1 tidak berpengaruh terhadap agregasi platelet pada pasien PJK (Wahab *et al.*, 2021)

Identifikasi polimorfisme gen terhadap PJK pun dilakukan pada gen Adinopektin (+45T/G DAN +276G/T).

Adiponektin akan mencegah aterosklerosis dan pembentukan plak melalui proses supresi pembuatan neointimal dengan memblokir ekspresi sitokin inflamasi dan supresi dari kolesterol dengan mencegah ekspresi dari *scavenger receptors* (Triwani & Saleh, 2015). Adiponektin terletak pada kromosom 3 pada q27 yang terdiri dari 3 exon dan 2 intron dengan *genome wide scan* didapatkan lokus yang rentan untuk PJK (Gotera, *et al*, 2014). Hasil penelitian didapatkan sejumlah laporan penelitian SNPs pada koding gen adiponektin (ADIPOQ) mempunyai hubungan yang kuat dengan kadar adiponektin dan telah dikaitkan dengan risiko obesitas, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskuler (Smetnev *et al.*, 2019)

Alel pada gen ApoE juga dikaitkan dengan PJK. Alel  $\epsilon 4$  yang merupakan variasi genetik dari ApoE akan meningkatkan kolesterol LDL (Hastuti *et al.*, 2015). Polimorfisme genetik dapat menentukan variasi genetik dalam suatu populasi dengan frekuensi lebih dari 1% yang dapat mengakibatkan suatu penyakit (Gharibyan *et al.*, 2022). ApoE merupakan protein multifungsi yang berperan penting dalam metabolisme lipoprotein, dan terlibat dalam metabolisme *very low density lipoprotein* (VLDL) dan kilomikron (Blum, 2016). Terdapat tiga isoform utama ApoE manusia termasuk E2, E3, dan E4 seperti yang

diidentifikasi oleh pemfokusan isoelektrik (El-Lebedy *et al.*, 2016)

Protein yang disandikan pada gen ApoE2, ApoE3, dan ApoE4 yang mengandung sistein/sistein, sistein/arginin, dan arginin/arginin yang masing-masing ditandai dengan 2, 3, dan 4. Kerusakan pada protein ApoE akan mempengaruhi kemampuannya untuk mengikat reseptor yang akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Polimorfisme ApoE telah dikaitkan dengan variasi kadar kolesterol darah dan dengan risiko aterosklerosis. ApoE4 sangat berhubungan dengan peningkatan kolesterol LDL, sedangkan ApoE2 berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL yang dapat melindungi pada kematian karena penyakit jantung koroner dan Alzheimer (Hastuti *et al.*, 2015)

### **Hubungan Usia terhadap Polimorfisme Gen**

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan usia dengan polimorfisme gen apo E-4 pada penderita PJK (Ma *et al.*, 2021);(Ashiq & Ashiq, 2021); (Rao *et al.*, 2022). Kehadiran alel apo E-4 dikaitkan dengan risiko CAD hampir dua kali lipat lebih tinggi setelah dikelompokkan berdasarkan usia ( $\leq 60$  tahun dan  $>60$  tahun), alel E-4 diindikasikan meningkatkan risiko CAD 3,3 kali lipat pada pasien lanjut usia dengan

CAD, tetapi tidak pada pasien muda dengan CAD (Ma *et al.*, 2021). Hasil review jurnal yang dilakukan oleh (Ashiq & Ashiq, 2021) mengenai hubungan polimorfisme gen apolipoprotein-E (APOE) dengan penyakit arteri koroner dengan meta analisis menunjukkan bahwa pasien-pasien yang memiliki usia diatas 50 tahun keatas memiliki risiko penyakit arteri koroner .

Juga penelitian yang dilakukan oleh (Rao *et al.*, 2022) mengenai melihat hubungan antara polimorfisme apolipoprotein E (APOE) dan methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) dengan hipertensi esensial pada populasi Hakka, Cina menunjukkan bahwa bukan hanya faktor genetik penyebab tingginya hipertensi penduduk hakka tetapi juga jenis kelamin, usia, merokok dan minum juga ikut membantu faktor penyebab tingginya hipertensi penduduk Hakka, Cina. Hubungan usia dengan polimorfisme gen Apo E juga pernah dianalisis sebelumnya, penelitian itu menemukan bahwa pasien wanita dengan usia >30 tahun yang membawa gen Apo E4, semakin bertambahnya usia maka kemungkinan terjadinya kejadian PJK akan semakin besar (El-Lebedy *et al.*, 2016).

### **Hubungan Golongan Darah Terhadap Polimorfisme Gen**

Sistem golongan darah ABO ditemukan oleh ahli Patologi Austria yang

bernama Karl Landsteiner pada tahun 1901, yang mengklasifikasikan golongan darah berdasarkan antigen A dan B pada permukaan sel darah merah setelah mencatat pola aglutinasi selama transfusi darah. Sejak ditemukannya sistem golongan darah ABO, beberapa studi menyelidiki hubungan antara sistem golongan darah ABO dengan berbagai penyakit. Salah satu hubungan yang ditemukan adalah hubungan antara golongan darah ABO dengan *ischemic heart disease*, *pulmonary thromboembolism* (PE), dan *deep vein thrombosis* (Groot *et al.*, 2020)

Golongan darah ABO juga cukup berperan dalam penyakit kardiovaskuler. Golongan darah O mempunyai risiko yang lebih rendah untuk terkena PJK dibandingkan golongan darah A, B, dan AB. Hal ini disebabkan kelompok golongan darah nonO memiliki kadar plasma kompleks faktor VIII (FVIII) -*von Willebrand factor* (vWF) sekitar 25% lebih tinggi daripada individu kelompok golongan darah O. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa peningkatan kadar FVIII-vWF merupakan faktor risiko PJK.

Penelitian (Groot *et al.*, 2020) juga mendukung bahwa golongan darah non-O lebih berisiko tinggi mengalami PJK. Individu dengan golongan darah non-O, yaitu darah kelompok A atau B berisiko hingga 1,6 kali lebih tinggi mengalami

kejadian tromboemboli, dibandingkan dengan individu dengan golongan darah O. Golongan darah A dikaitkan dengan risiko lebih tinggi mengalami gagal jantung, aterosklerosis, hiperlipidemia dibandingkan dengan kelompok golongan darah O. Selain itu, golongan darah A dikaitkan dengan risiko atopi yang lebih tinggi dibandingkan dengan golongan darah O.

Penelitian lainnya melaporkan bahwa golongan darah A dikaitkan dengan peningkatan risiko hiperlipidemia lebih tinggi dibandingkan dengan golongan darah B. Sementara itu, golongan darah B memiliki risiko lebih tinggi mengalami infark miokard dibandingkan dengan golongan darah O. Hal ini salah satunya disebabkan karena terdapat rendahnya *von Willebrand Factor* (vWF) pada golongan darah O. Ekspresi antigen A atau B adalah hasil kombinasi alelik varian genetik pada gen ABO pada kromosom 9 (9q34.2) (Amrita *et al.*, 2021).

## KESIMPULAN

Hasil kajian penelitian menunjukkan bahwa secara genetik alel apo E4 dari gen APO-E sangat berhubungan dengan peningkatan LDL, sehingga terjadi peningkatan kolesterol dalam darah. Pada faktor usia memnunjukkan bahwa semakin bertambahnya usia maka kemungkinan terjadinya kejadian PJK akan semakin

besar. Seseorang yang memiliki golongan darah non-O lebih berisiko tinggi terkena PJK, yaitu kelompok bergolongan darah A lebih berisiko tinggi bila dibandingkan dengan kelompok bergolongan darah B.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amrita, J., Mahajan, M., Bhanwer, A., & Matharoo, K. 2021. Association of adipog gene variation (rs1501299) and oxidative stress with cardiovascular disease in north west indian population of punjabi women. *Journal of Medical Biochemistry*, 40(1), pp.49–59.  
<https://doi.org/10.5937/jomb0-24704>
- Ashiq, S., & Ashiq, K. 2021. The association of apolipoprotein-E (APOE) gene polymorphisms with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00135-2>
- Blum, C. B. 2016. Type III Hyperlipoproteinemia: Still Worth Considering? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 59(2), pp.119–124.  
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.07.007>
- El-Lebedy, D., Raslan, H. M., & Mohammed, A. M. 2016. Apolipoprotein E gene polymorphism

- and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), pp.1–11. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0329-1>
- Elfi, E. F., Decroli, E., Nasrul, E., Yanwirasti, Y., & Darwin, E. 2021. The risk factors of coronary heart disease and its relationship with endothelial nitric oxide synthase. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(B), pp.451–456. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6062>
- Gharibyan, A. L., Jayaweera, S. W., Lehmann, M., Anan, I., & Olofsson, A. 2022. Endogenous Human Proteins Interfering with Amyloid Formation. *Biomolecules*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/biom12030446>
- Gotera Wira, Suka Aryana, Ketut Suastika, Anwar Santoso, T. K. 2014. Hubungan Antara Obesitas Sentral Dengan Adiponektin Pada Pasien Geritari Dengan Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Penyakit Dalam*, 7(1), pp.1–5.
- Groot, H.E., Villegas Sierra, L.E., Said, M.A., Lipsic, E., Karper, J.C. and van der Harst, P., 2020. Genetically determined ABO blood group and its associations with health and disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(3), pp.830–838. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313658>
- Hastuti, P., Sofro, A. S. M., Asdie, A. H., & Sadewa, A. H. 2015. Genetic Variation of Apolipoprotein E (ApoE) in Surabaya, Palu and Alor Populations of Indonesia. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 16(2), p.118. <https://doi.org/10.22146/ijbiotech.16371>
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018. In *Riset Kesehatan Dasar 2018* (pp. 182–183).
- Li, L., Pan, Y., Dai, L., Liu, B., & Zhang, D. 2016. Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. *Medical Science Monitor*, 22, pp.31–40. <https://doi.org/10.12659/MSM.895163>
- Ma, W., Ren, X., Zhang, L., Dong, H., Lu, X., & Feng, W. 2021. Apolipoprotein e gene polymorphism and coronary artery disease risk among patients in northwest china. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 14,

- pp.1591–1599.  
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S338285>
- Rao, H., Wu, H., Yu, Z. and Huang, Q., 2022. APOE Genetic Polymorphism rs7412 T/T Genotype May Be a Risk Factor for Essential Hypertension among Hakka People in Southern China. *International Journal of Hypertension*, 2022.  
<https://doi.org/10.1155/2022/8145896>
- Smetnev, S., Klimushina, M., Kutsenko, V., Kiseleva, A., Gumanova, N., Kots, A., Skirko, O., Ershova, A., Yarovaya, E., Metelskaya, V. and Meshkov, A., 2019. Associations of SNPs of the ADIPOQ gene with serum adiponectin levels, unstable angina, and coronary artery disease. *Biomolecules*, 9(10), p.537.  
<https://doi.org/10.3390/biom9100537>
- Triwani, T. and Saleh, I., 2015. Single Nucleotide Polymorphism Promoter-765g/C Gen Cox-2 Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Karsinoma Kolorektal. *Biomedical Journal of Indonesia*, 1(1), pp.2-10.
- Wahab, C. S., Putranto, J. N. E., & Rochmawati, I. D. 2021. Polimorfisme COX-1 terhadap Agregasi Platelet pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Journal of Pharmacy and Science*, 6(1), pp.31–35.  
<https://doi.org/10.53342/pharmasci.v6i1.203>