

**POLIMORFISME GEN VEGF-A (rs2010963)  
PADA TURUNAN PERTAMA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG  
KORONER (PJK)**

**Aurora Fajria Anwari<sup>1</sup>, Novriantika Lestari<sup>2</sup>, Marisadonna Asteria<sup>3</sup>,  
Sipriyadi<sup>4</sup>, Ismir Fahri<sup>5</sup>, Elvira Yunita<sup>6</sup>**  
Universitas Bengkulu<sup>1,2,3,4,6</sup>  
RSUD dr. M. Yunus Bengkulu<sup>5</sup>  
elvirayunita@unib.ac.id<sup>6</sup>

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita penyakit jantung koroner (PJK) dan non-PJK di Kota Bengkulu. Metode yang digunakan yaitu analisis molekuler polimorfisme melalui *Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polimorfism* (PCR-RFLP). Jenis penelitian ini adalah observasional deskriptif dengan desain penelitian *cross-sectional*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi genotipe polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita PJK adalah genotipe CC = 11 (52,4 %), GG = 7 (33,3 %) dan CG = 3 (14,3 %). Sebaran genotipe VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama non PJK yaitu GG = 9 (42,9 %), CC = 7 (33,3 %) dan GC = 5 (23,8 %). Hasil analisis statistik memperlihatkan bahwa nilai p yang diperoleh adalah sebesar 0,460 untuk genotipe polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada sampel turunan pertama PJK dan Non-PJK. Simpulan, tidak terdapat perbedaan bermakna polimorfisme gen VEGF-A pada turunan pertama kelompok PJK dan non-PJK di Kota Bengkulu.

**Kata Kunci:** PCR-RFLP, Penyakit Jantung Koroner, Polimorfisme Gen, VEGF-A

**ABSTRACT**

*This study aims to identify the VEGF-A gene polymorphism (rs2010963) in the first generation of patients with coronary heart disease (CHD) and non-CHD in Bengkulu City. The method used is molecular analysis of polymorphism through Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP). This type of research is descriptive observational with a cross-sectional research design. The results of this study indicate that the genotype frequency of the VEGF-A gene polymorphism (rs2010963) in the first generation of patients with CHD is genotype CC = 11 (52.4 %), GG = 7 (33.3%) and CG = 3 (14.3%). The distribution of the VEGF-A genotype (rs2010963) in the first non-CHD offspring, namely GG = 9 (42.9%), CC = 7 (33.3%) and GC = 5 (23.8%). The statistical analysis results showed that the p-value obtained was 0.460 for the VEGF-A gene polymorphism genotype (rs2010963) in the first CHD and Non-CHD derived samples. In conclusion, there was no significant difference in the VEGF-A gene polymorphism in the first generation of CHD and non-CHD groups in Bengkulu City.*

**Keywords:** PCR-RFLP, Coronary Heart Disease, Gene Polymorphism, VEGF-A

## PENDAHULUAN

Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia, yaitu 71% atau 41 juta dari 57 juta kematian didunia. Penyumbang kematian terbesar dari PTM adalah penyakit kardiovaskular yaitu 17,9 juta kematian atau 31% dari seluruh penyebab kematian di dunia (WHO, 2018). Kejadian PTM di Indonesia menyumbang kematian sebesar 73% dan 35% diantaranya disebabkan karena penyakit kardiovaskular. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi 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%. Kementerian kesehatan Indonesia mencatat, angka kejadian penyakit jantung koroner (PJK) di provinsi Bengkulu pada tahun 2010 adalah sebanyak 236 kasus, tahun 2011 tercatat 271 kasus, tahun 2012 tercatat 283 kasus dan pada tahun 2015 tercatat lebih dari 1000 kasus. Hal ini menandakan terjadinya peningkatan kasus PJK di provinsi Bengkulu (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau yang biasa disebut Penyakit Arteri Koroner merupakan penyakit kardiovaskular yang terkait dengan arterosklerosis (Ma et al., 2018). Secara garis besar, faktor risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK) dibagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi dimana faktor-faktor tersebut saling berkaitan. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi jenis kelamin, genetik dan usia, serta faktor risiko yang dapat dimodifikasi, antara lain merokok, konsumsi alkohol, hipertensi dan diabetes (Hajar, 2017).

Studi sebelumnya mengungkapkan bahwa beberapa variasi genetik gen dengan fungsi angiogenesis memainkan peran penting dalam pengembangan aterosklerosis. Salah satunya yaitu Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) yang memiliki sifat angiogenik dan proaterosklerotik. Interaksi antara faktor risiko genetik dan nongenetik mungkin memiliki dampak signifikan pada pengembangan PJK (Ma et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Moradzadegan et al., (2015) pada pasien di populasi Iran menunjukkan adanya interaksi sinergis antara polimorfisme VEGF (+405 G/C) dan varian ACE yang mengindikasikan signifikansi patofisiologis VEGF dalam perkembangan aterosklerosis oleh pengaruh pada proses pertumbuhan dinding pembuluh darah. Selain itu, tiga SNP dari VEGF-A (rs699947), (rs3025039) dan (rs2010963) secara ekstensif memperlihatkan hubungannya dengan PJK (Lin et al., 2010). Hasil penelitian Ma et al., (2018) menemukan bahwa meta-analisis yang melibatkan 29 studi yang memenuhi syarat mendukung keberadaan hubungan antara polimorfisme gen VEGF dan kerentanan terhadap PJK. Pada temuan ini juga dijelaskan bahwa polimorfisme (rs699947) dan (rs2010963) memiliki efek yang lebih mendalam pada angiogenesis, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap PJK daripada SNP lain.

Sejauh ini belum ada data polimorfisme gen VEGF-A pada turunan pertama di Provinsi Bengkulu. Identifikasi terhadap polimorfisme gen tersebut dapat menjadi salah satu langkah deteksi dini pada kejadian PJK, sehingga dapat dilaksanakan tindakan preventif. Oleh karena itu, penelitian ini dilaksanakan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita PJK dan non-PJK di Kota Bengkulu.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan desain penelitian cross sectional, dilakukan dalam kurun waktu November 2020 – Maret 2021. Sampel pada penelitian ini merupakan turunan pertama penderita PJK dan non PJK di Kota Bengkulu. Pengambilan sampel darah dilakukan di kota Bengkulu dan pengelolaan data primer dilakukan di laboratorium Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu menggunakan metode PCR-RFLP.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu turunan pertama pasien penderita PJK di Kota Bengkulu, turunan pertama pada non-PJK di Kota Bengkulu dan bersedia menjadi subjek penelitian dan menyetujui *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu subjek memiliki riwayat gangguan jiwa, subjek mengalami buta huruf dan tuli serta menolak menjadi subjek penelitian.

Teknik pengambilan sampel penelitian ini dilakukan dengan cara *simple random sampling* sehingga seluruh populasi memiliki kesempatan yang sama untuk menjadi sampel dalam penelitian. Sampel penelitian turunan pertama penderita PJK didapatkan dengan rekam medik dari RSUD dr. M. Yunus Kota Bengkulu. Pemilihan calon sampel turunan pertama non-PJK pada penelitian ini dengan mengisi kuesioner *WHO Rose Angina* melalui formulir elektronik berbasis *online* yaitu dengan aplikasi *Google-form* yang telah disiapkan oleh peneliti. Responden yang telah mengisi *Google-form* dan memenuhi kriteria kemudian akan dihubungi untuk pengambilan sampel darah dan mengisi lembar *informed consent*.

Sampel darah yang telah diperoleh kemudian diisolasi material genetic berupa DNA dan dianalisis polimorfisme gen VEGF-A dengan teknik PCR-RFLP. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 42 subjek. Analisis data kemurnian dan konsentrasi DNA diuji dengan uji analisis *saphirowilk*. Analisis hubungan dua variabel pada penelitian ini dengan uji korelasi ANOVA dan uji *t-test independent*. Data diolah menggunakan perangkat lunak program statistik *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS).

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Distribusi data karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin dan riwayat penyakit PJK pada orang tua (tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	n	%
Usia		
<20	3	7,1
20 – 30	34	81
30 – 40	3	7,1
>40	2	4,8
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14	33,3
Perempuan	28	66,7
Riwayat Penyakit pada Orang Tua		
PJK	21	50
Non-PJK	21	50

Data tabel 1 menunjukkan bahwa subjek penelitian sebagian besar memiliki karakteristik dengan rentang usia 20–30 tahun (81%) dan didapatkan lebih banyak perempuan (66,7%) dibandingkan dengan laki – laki (33,3 %). Penelitian ini juga menemukan bahwa orang tua subjek dengan riwayat PJK dan tanpa riwayat PJK memiliki persentase yang sama yaitu 50%.

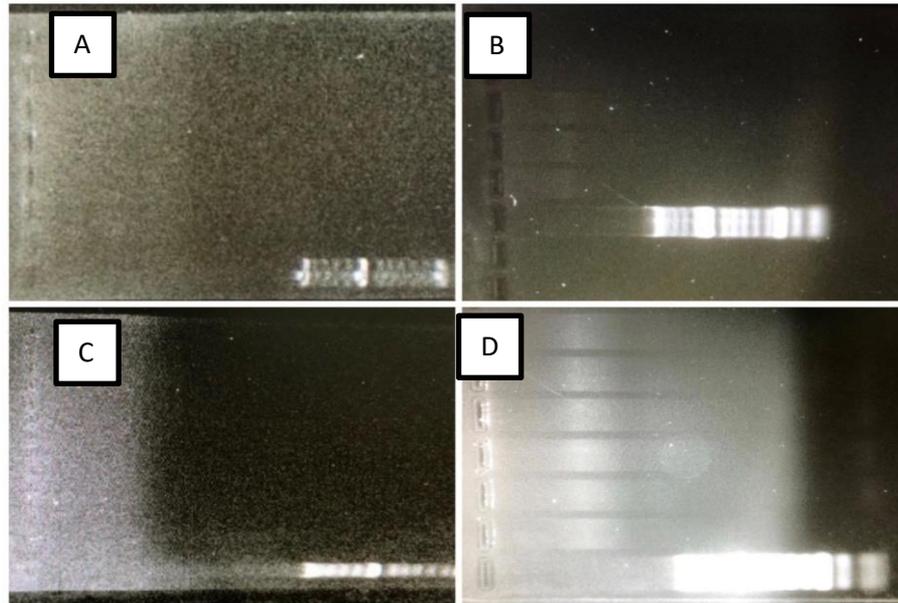
### Optimasi Suhu Annealing dan Amplifikasi Gen VEGF-A (rs2010963)

Setelah nilai kemurnian sampel DNA yang akan digunakan dianalisis, suhu *annealing* yang tepat untuk proses pengerjaan PCR juga dianalisis. Suhu *annealing* yang digunakan disesuaikan dengan suhu leleh dari primer dan panjang dari primer ( $T_m$ ). Nilai  $T_m$  dihitung dengan menggunakan rumus delta dianalisis juga melalui primer BLAS pada laman *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Nilai  $T_m$  dari primer *forward* dan *reverse* adalah  $66^\circ\text{C}$ , dihitung menggunakan rumus  $T_m = [2(A+T) + 4(C+G)]$ . Suhu  $T_m$  juga dihitung menggunakan Primer-BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) dari NCBI. Analisis tersebut menunjukkan nilai  $T_m$  primer *forward*  $63,8^\circ\text{C}$  dan primer *reverse*  $62,77^\circ\text{C}$ , sehingga suhu  $T_m$  yang digunakan adalah  $62^\circ\text{C}$  (Tabel 2). Berdasarkan protokol pada primer, suhu  $T_m$  primer *forward* dan *reverse* adalah  $64,6^\circ\text{C}$  diturunkan  $5^\circ\text{C}$  menjadi  $59,6^\circ\text{C}$ , sehingga suhu  $T_m$  yang digunakan antara  $59^\circ\text{C}$  dan  $66^\circ\text{C}$ . Optimasi suhu yang digunakan diantaranya  $59^\circ\text{C}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ,  $61^\circ\text{C}$ ,  $62^\circ\text{C}$  dan  $66^\circ\text{C}$ .

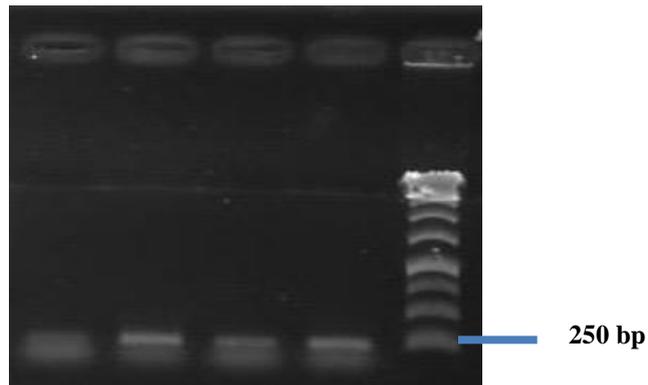
Tabel 2. Urutan Sekuens Nukleotida pada Primer *forward* dan *reverse*

	<i>Sequence</i> (5'-3')	Jumlah Nukleotida	$T_m$	GC %	<i>Self Complementarity</i>
<i>Forward</i>	CGACGGCTTG GGGAGATTGC	20	63.80	65	2.00
<i>Reverse</i>	GGGCGGTGTCTGTCTGTCTG	20	62.77	65	1.00

Hasil amplifikasi PCR dengan suhu *annealing*  $60^\circ\text{C}$  dan  $66^\circ\text{C}$  dengan menggunakan template DNA sebanyak  $2\mu\text{l}$  dan  $8\mu\text{l}$  yang dianalisis dengan elektroforesis tidak memunculkan pita (Gambar 4 A dan B). Hasil tersebut juga terlihat pada suhu  $59^\circ\text{C}$  dengan template DNA sebanyak  $2\mu\text{l}$  (Gambar 4 C). Suhu *annealing* pada  $60^\circ\text{C}$  dan  $61^\circ\text{C}$  dengan meningkatkan jumlah template DNA yang digunakan menjadi  $9\mu\text{l}$  juga tidak menunjukkan adanya pita. Optimasi pada suhu  $62^\circ\text{C}$  menunjukkan 2 pita tipis di bawah 250 bp, sehingga suhu *annealing* yang digunakan adalah  $62^\circ\text{C}$  (Gambar 5).



**Gambar 1. Optimasi Suhu *Annealing*; Suhu *Annealing* 66°C (A); 60°C (B); 59°C (C); 60°C dan 61°C (D)**



**Gambar 2. Suhu *annealing* 62°C**

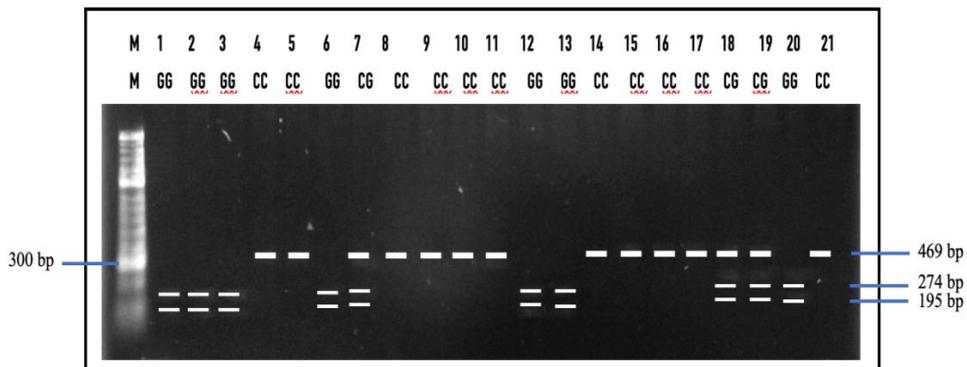
Amplifikasi gen VEGF-A (rs2010963) menggunakan primer 5'-CGACGGCTTGGGGAGATTGC-3' sebagai *forward primer* dan 5'GGGCGGTGTCTGTCTGTCTG 3' sebagai *reverse primer*. Amplifikasi dilakukan menggunakan mesin *PCR Agilent Technologies SureCycler 8800* menggunakan kit *Thermo Scientific™ DreamTaq Green PCR*. Kondisi PCR yang digunakan disesuaikan dengan hasil dari optimasi suhu yang telah dilakukan, yaitu denaturasi awal 95°C selama 3 menit, denaturasi 95°C 30 detik, *annealing* 62°C 30 detik, ekstensi 72°C 1 menit dan ekstensi akhir pada suhu 72°C selama 10 menit. Hasil produk PCR dilihat dengan metode elektroforesis. Gambar 6 menunjukkan hasil amplifikasi gen VEGF-A (rs2010963) sebelum dilakukan pemotongan dengan enzim restriksi, dianalisis menggunakan elektroforesis dan menunjukkan pita tebal pada lebih dari 300 bp.



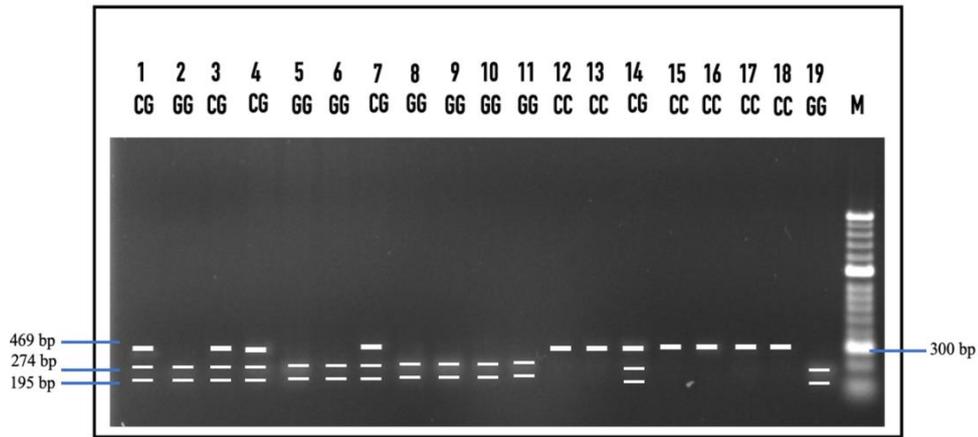
Gambar 3. Hasil Elektroforesis Produk PCR Gen VEGF-A (rs2010963)

**Metode *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)***

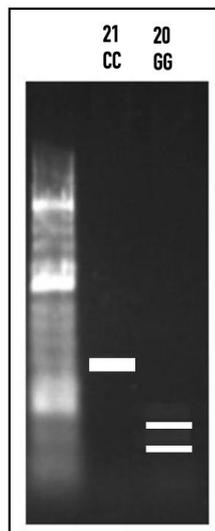
Produk PCR tersebut selanjutnya didigesti dengan enzim restriksi BsmFI (*New England Biolabs*, USA) gambaran elektroforesis memperlihatkan pita pada 469 bp (alel C) dan 195 bp dan 274 bp (alel G) (Farhangi et al., 2020). Campuran yang digunakan untuk polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) adalah 5 µl 10X NEBuffer, 0,75 µl enzim BsmFI (1-2 U), 10 µl produk PCR, serta penambahan nuclease free water sampai dengan total volume reaksi 50 µl. Reaksi ini kemudian di inkubasi pada suhu 65°C selama 1 – 2 jam dan dilakukan inaktivasi enzim pada suhu 80°C selama 20 menit. Hasil inkubasi dilakukan elektroforesis menggunakan gel agarose 1% selama 60 menit dengan voltase 50 volt. Hasil pemotongan enzim restriksi dapat dilihat pada gambar 7, 8 dan 9.



Gambar 4. Elektroforesis Hasil PCR-RFLP Sampel Turunan Pertama PJK



**Gambar 5. Elektroforesis Hasil PCR-RFLP Sampel Turunan Pertama Non-PJK**



**Gambar 6. Elektroforesis Hasil PCR-RFLP Sampel Turunan Pertama Non-PJK**

Persentase genotipe polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan Non-PJK ditunjukkan pada Tabel 3. Berdasarkan tabel tersebut, didapatkan sebaran genotipe VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita PJK adalah genotipe CC = 11 (26, 2 %), GG = 7 (16,7 %) dan GC = 3 (7,1 %). Sebaran genotipe VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama non PJK adalah GG = 9 (21,4 %), CC = 7 (16,7 %) dan GC = 5 (11,9%). Sebaran genotipe VEGF-A (rs2010963) secara keseluruhan adalah CC = 18 (42,9%), GG = 16 (38,1%) dan GC = 8 (19%).

Penelitian ini mendapatkan hasil genotipe GG, CG dan CC dari polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara turunan pertama penderita PJK dan non PJK dengan uji *Chi-Square* dengan nilai  $p = 0,525$ ,  $p = 0,432$  dan  $p = 0,212$ . Hasil penelitian ini dikatakan tidak bermakna secara statistik. Didapatkan nilai  $p$  pada uji perbedaan kemaknaan ANOVA adalah 0,460 dapat diartikan bahwa genotipe polimorfisme

gen VEGF-A (rs2010963) pada sampel turunan pertama PJK dan Non-PJK tidak berbeda signifikan secara statistik.

**Tabel 3. Distribusi Genotipe VEGF-A (rs2010963) pada Turunan Pertama PJK dan Non-PJK**

Variabel	Genotipe VEGF-A (rs2010963)		
	GG (%)	CG (%)	CC (%)
Turunan Pertama PJK	7 (16,7)	3 (7,1)	11 (26,2)
Turunan Pertama non PJK	9 (21,4)	5 (11,9)	7 (16,7)
Total	16 (38,1)	8 (19)	18 (42,9)

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini terdapat 42 subjek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dengan karakteristik subjek, yaitu usia, jenis kelamin dan riwayat penyakit jantung koroner (PJK) pada orang tua. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa rentang usia tertinggi adalah 20 – 30 tahun (71,4%) dengan jenis kelamin subjek terbanyak adalah perempuan sebanyak 25 orang (59,5%). Berdasarkan laporan profil PTM kelompok usia tertinggi kasus Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah 45 – 64 tahun dan lebih banyak terjadi pada laki-laki (32.314 kasus) dibanding perempuan (18.846 kasus) (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Namun, berdasarkan RISKESDAS 2018, jenis kelamin terbanyak pada kejadian penyakit jantung adalah perempuan.

Hasil yang sama pada penelitian yang dilakukan oleh Woodward (2019) bahwa kejadian PJK lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa setelah memperhitungkan faktor lain, perempuan beresiko 1,61 kali (95% CI 1,43 – 1,81, P 0,0001) dibanding laki – laki (Woodward, 2019). Perempuan yang belum mengalami menopause risiko terkena PJK lebih kecil dibanding laki – laki. Seiring dengan meningkatnya usia dan menopause kadar estrogen akan menurun, sehingga risiko terkena penyakit jantung meningkat (El Khoudary et al., 2020).

Data subjek penelitian ini didapatkan subjek dengan riwayat penyakit jantung koroner pada orang tua yaitu 50%. Analisis data dalam suatu penelitian, menunjukkan bahwa riwayat keluarga yang PJK mempercepat proses aterosklerotik karena diatesis genetik menyebabkan subjek menjadi aterosklerosis pada usia yang lebih muda. Riwayat keluarga yang PJK juga merupakan faktor risiko independen yang kuat untuk pengembangan aterosklerosis, meskipun tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan dari lesi aterosklerotik (Jeemon et al., 2019).

### Optimasi Suhu Annealing, Amplifikasi Gen VEGF-A (rs2010963) dan RFLP

Penelitian ini menghitung Tm menggunakan rumus berdasarkan panjang dari primer didapatkan suhu 66°C, namun hasil elektroforesis tidak menunjukkan adanya pita. Berdasarkan protokol pada primer *forward* dan *reverse* didapatkan suhu 64,6°C diturunkan 5°C sehingga suhu *annealing* yang didapat 59°C, 60°C dan 61°C, namun juga tidak menunjukkan adanya pita. Hal ini disebabkan karena suhu *annealing* yang digunakan belum optimum untuk mengidentifikasi gen VEGF-A (rs2010963) (Nurjayadi et al., 2020). Perhitungan suhu Tm yang

dihitung menggunakan primer BLAST NCBI yaitu 62°C dari hasil elektroforesis menunjukkan adanya pita. Suhu 62°C merupakan suhu yang paling optimum dalam mengidentifikasi gen VEGF-A (rs2010963). Suhu denaturasi yang digunakan untuk DNA cetakan adalah 95°C disesuaikan dengan panjang DNA *template* dan fragmen DNA target. Tahap ekstensi primer pada proses PCR dilakukan selalu pada suhu 72°C karena merupakan suhu yang paling optimum polimerase DNA yang digunakan dalam proses PCR (Kartika, 2018).

Penelitian ini mendapatkan hasil menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna pada genotipe dari polimorfisme gen VEGF rs2010963 antara turunan pertama penderita PJK dan non PJK, hal ini didukung oleh hasil studi meta analisis yang dilakukan Wang, et al (2017) yang menggunakan 8 studi, perbandingan genotipe secara keseluruhan dari polimorfisme gen VEGF (rs2010963) baik dari perbandingan alel maupun homozigot ( $p=0,182$ ,  $p=0,160$ ) menunjukkan tidak bermakna secara statistik. Dalam analisis subkelompok menurut jenis PJK, polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) dikaitkan dengan risiko infark miokardium (CC vs. GG  $P = 0.029$ ; CC vs. CG + GG  $P = 0,047$ ) (Wang et al., 2017). Begitu juga pada hasil penelitian ini untuk genotipe CG sama dengan penelitian Nia et al., (2017) yang menyatakan tidak ada hubungan signifikan yang ditemukan antara heterozigot CG dari polimorfisme VEGF (rs2010963) dan risiko PJK ( $P = 0,175$ ).

Hasil penelitian ini juga selaras dengan penelitian yang dilakukan Ma, et al (2018) yang menggunakan sampel penelitian dengan ukuran yang kecil, didapatkan hubungan antara genotipe CC + GC vs GG dan GC vs GG dari polimorfisme gen VEGF rs2010963 dengan kerentanan terhadap PJK tidak bermakna secara statistik dengan nilai  $P=0,150$  dan  $P=0,290$  (Ma et al., 2018).

Hasil penelitian Nia (2017) dengan jumlah sampel sebanyak 520 subjek dengan 347 subjek pasien dengan positif PJK juga mendapat hasil serupa yaitu memiliki hubungan yang kuat antara genotipe CC dari polimorfisme VEGF (rs2010963) dan PJK ( $P = 0,003$ ). Analisis statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan dari distribusi genotipe di situs polimorfik VEGF rs2010963 antara 2 kelompok. Individu dengan genotipe CC lebih rentan terhadap perkembangan gagal jantung setelah IMA. Risiko ditemukan menjadi 7 kali lebih besar jika dibandingkan dengan pasien dengan genotipe CG ( $p = 0,016$ ) dan 5 kali lebih besar daripada pasien dengan genotipe GG ( $p = 0,05$ ).

Hasil yang berbeda ini dapat disebabkan karena perbedaan jumlah sampel. Penelitian ini menggunakan sampel dengan ukuran yang kecil, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan sampel dengan jumlah yang besar, dikarenakan jumlah sampel dari kedua kelompok sampel saat ini terbatas diperlukan studi lebih lanjut yang dirancang dengan baik dengan ukuran sampel yang lebih besar. Dengan demikian, ekspresi genotipe CC dari polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita PJK tinggi dibanding genotipe lain, meskipun tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik.

## SIMPULAN

Genotipe dari polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) yang telah dianalisis tidak memiliki perbedaan yang bermakna pada turunan pertama penderita PJK dan non PJK. Meskipun demikian, penelitian ini mengidentifikasi adanya peningkatan ekspresi genotipe CC dari polimorfisme gen VEGF-A (rs2010963) pada turunan pertama penderita PJK. Genotipe tersebut merupakan tipe polimorfisme yang dikaitkan dengan kejadian PJK.

## DAFTAR PUSTAKA

- El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., Limacher, M. C., Manson, J. E., Stefanick, M. L., & Allison, M. A. (2020). Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, *142*(25), 506–532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
- Farhangi, M. A., Vajdi, M., Nikniaz, L., & Nikniaz, Z. (2020). Interaction between Vascular Endothelial Growth Factor-A (rs2010963) Gene Polymorphisms and Dietary Diversity Score on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome. *Lifestyle Genomics*, *13*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1159/000503789>
- Hajar, R. (2017). Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*, *18*(2), 109–114. [https://dx.doi.org/10.4103%2FHEARTVIEWS.HEARTVIEWS\\_106\\_17](https://dx.doi.org/10.4103%2FHEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17)
- Jeemon, P., Chacko, M., Sarma, P. S., Harikrishnan, S., & Zachariah, G. (2019). Family History of Cardiovascular Disease and Risk of Premature Coronary Heart Disease: A Matched Case-Control Study. *F1000Research*, *8*, 1–14. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15829.1>
- Kartika, A. I. (2018). Optimasi Annealing Temperature Primer mRNA RECK dengan Metode One Step qRT-PCR. *Jurnal Labora Medika* *2*(1), 22–33. <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/JLabMed/article/view/3348/pdf>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Indonesia Tahun 2018*. <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
- Lin, T. H., Su, H. M., Wang, C. L., Voon, W. C., Shin, S. J., Lai, W. Ter, & Sheu, S. H. (2010). Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms and Extent of Coronary Atherosclerosis in Chinese Population with Advanced Coronary Artery Disease. *American Journal of Hypertension*, *23*(9), 960–966. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.104>
- Ma, W. Q., Wang, Y., Han, X. Q., Zhu, Y., & Liu, N. F. (2018). Association of Genetic Polymorphisms in Vascular Endothelial Growth Factor with Susceptibility to Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *BMC Medical Genetics*, *19*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0628-3>
- Moradzadegan, A., Vaisi-Raygani, A., Nikzamir, A., & Rahimi, Z. (2015). Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion (I/D) (rs4646994) and VEGF Polymorphism (+405G/C; Rs2010963) in Type II Diabetic Patients: Association with The Risk of Coronary Artery Disease. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *16*(3), 672–680. <https://doi.org/10.1177/1470320313497819>

- Nia, S., Ziaee, S., Boroumand, M. A., Anvari, M. S., Pourgholi, L., & Jalali, A. (2017). The Impact of Vascular Endothelial Growth Factor +405 C/G Polymorphism on Long-Term Outcome and Severity of Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 31(4), 1–7. <https://doi.org/10.1002/jcla.22066>
- Nurjayadi, M., Efrianti, U. R., Azizah, N., Julio, E., Nastassya, L., & Saamia, V. (2020). Optimum Temperature of the Amplification of the fljB Gene of *Salmonella typhimurium*. *Empowering Science and Mathematics for Global Competitiveness*, 53–58. <https://doi.org/10.1201/9780429461903-9>.
- Wang, Y., Huang, Q., Liu, J., Wang, Y., Zheng, G., Lin, L., Yu, H., Tang, W., & Huang, Z. (2017). Vascular Endothelial Growth Factor A Polymorphisms are Associated with Increased Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, 8(18), 30539–30551. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15546>
- World Health Organization (WHO). (2018). *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
- Woodward, M. (2019). Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(7), 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071165>