

# PROSIDING

Annual Scientific Meeting  
POKJA NUTRIGENOMIK

## SEMINAR NASIONAL PERAN ANTIOKSIDAN DALAM PENANGANAN PENYAKIT DEGENERATIF DENGAN PENDEKATAN NUTRIGENOMIK Yogyakarta, 28 Maret 2015



BAGIAN BOKIMIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS GADJAH MADA

**PROSIDING**

**ANNUAL SCIENTIFIC MEETING**

**POKJA NUTRIGENOMIK**

**“Peran Antioksidan dalam Penanganan Penyakit Degeneratif  
dengan Pendekatan Nutrigenomik”**

**Sabtu, 28 Maret 2015**



Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran  
Universitas Gadjah Mada  
Yogyakarta

## **Prosiding**

### **“Peran Antioksidan dalam Penanganan Penyakit Degeneratif dengan Pendekatan Nutrigenomik”**

#### **Penulis:**

Ahmad Hamim Sadewa, dkk

#### **Reviewer:**

Dr. Sunarti, M.Kes

Harry Freitag LM, S.Gz., M.Sc., Dietisien

dr. Arta Farmawati, Ph.D

Ukuran Buku : 15 x 21 cm

Tebal Buku : 171 + v halaman

ISBN : 978-602-70556-2-9

#### **Penerbit:**

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran

Universitas Gadjah Mada

Yogyakarta

#### **Alamat Penerbit:**

Gedung Radiopoetro lantai 6, Jl. Farmako, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

Telp. 0274-6492446 Fax. 0274-561196

E-mail: bb.fk@ugm.ac.id

## KATA PENGANTAR

Prevalensi penyakit degeneratif terus meningkat secara signifikan terutama pada dekade terakhir ini. Penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, hiperlipidemia, dan hiperkolesterolemia bersifat multifaktorial. Beberapa faktor risiko penyakit degeneratif adalah pola hidup yang tidak sehat, diet tinggi lemak jenuh, rendah serat, obesitas, dan paparan polutan maupun radiasi. Pemahaman peran diet dalam pencegahan dan terapi penyakit degeneratif saat ini banyak diteliti dan telah menghasilkan beberapa rekomendasi diet untuk mengatasi penyakit degeneratif.

Saat ini juga banyak dikembangkan pangan fungsional untuk meningkatkan status kesehatan. Pangan fungsional juga dapat digunakan untuk mencegah atau mengurangi risiko terhadap penyakit degeneratif. Peran pangan fungsional ini salah satunya terletak pada nutrisi serta senyawa bioaktif yang dikandungnya. Kandungan tersebut dapat mempengaruhi ekspresi gen yang akhirnya akan mempengaruhi proses biokimiawi dalam tubuh.

Pemahaman bagaimana nutrisi dapat mempengaruhi ekspresi gen dan proses dalam tubuh dipelajari dalam bidang ilmu nutrigenomik. Berdasarkan riset nutrigenomik akan diketahui senyawa-senyawa bioaktif dalam makanan yang dapat meningkatkan status kesehatan, mencegah atau menunda penyakit bahkan mengenali resiko penyakit terkait nutrisi.

Pada hari peringatan HUT RSUP dr. Sardjito ke-33 dan *Dies Natalis* Fakultas Kedokteran ke-69, Pokja Nutrigenomik FK UGM telah berhasil menyelenggarakan seminar dengan tema “Peran Antioksidan dalam Penanganan Penyakit Degeneratif dengan Pendekatan Nutrigenomik” yang merupakan salah satu rangkaian acara *Annual Scientific Meeting* 2015. Seminar tersebut berhasil merangkul para peneliti, dosen, dan mahasiswa dari berbagai disiplin ilmu untuk berkumpul memaparkan hasil-hasil penelitian mereka terkait nutrigenomik. Tujuan dari seminar tersebut adalah untuk saling bertukar pengetahuan dan gagasan di bidang Nutrigenomik, serta memperkuat jaringan dan kolaborasi antar peneliti di berbagai wilayah di Indonesia. Setelah mengikuti seminar ini, diharapkan peserta seminar terpacu melakukan riset nutrigenomik dalam usaha membantu penanganan penyakit degeneratif di Indonesia.

Kami ingin menyampaikan terima kasih dan apresiasi kepada seluruh penulis yang tergabung dalam prosiding ini, pembicara seminar, peserta presentasi oral dan poster, peserta seminar, seluruh panitia yang terlibat, serta kepada para kolega yang telah berkontribusi menyukseskan seminar ini. Kami berharap semua yang terlibat di dalam seminar ini mendapatkan banyak manfaat.

Dr. Dra. Sunarti, M.Kes  
Reviewer

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>iv</b>
<b>Peran Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Pada Metabolisme Mikronutrien dan Enzim Antioksidan Sebagai Predisposisi Terhadap Kanker</b> <i>Ahmad Hamim Sadewa.....</i>	<b>1-8</b>
<b>Aktivitas Antioksidan Minuman Tradisional Loh Tempuyung (Sonchus Arvensis L.)</b> <i>IGA. Wita Kusumawati, I Putu Darmawijaya, IBA. Yogeswara.....</i>	<b>9-15</b>
<b>Kajian Antioksidan Gula Kelapa Sebagai Pemanis Alami yang Baik untuk Kesehatan</b> <i>Karseno, Tri Yanto, Retno Setyawati, dan Pepita Haryanti.....</i>	<b>16-24</b>
<b>Evaluasi Efek Diet Nasi Berpigmen dari Tiga Kultivar Padi terhadap Kadar Glukosa dan Profil Lipid Darah Tikus Hiperglikemia</b> <i>Rarastoeti Pratiwi, Yekti Asih Purwestri, Tri Rini Nuringtyas, Woro Anindito Sri Tunjung, Afiifah Rahmalia dan Annisa Ratna Putri.....</i>	<b>25-35</b>
<b>Standarisasi Ekstrak Etanol Centella asiatica dengan Identifikasi Kandungan Asiaticoside, Asiatic acid dan Madecasic acid</b> <i>Arifa Mustika, Roostantia Indrawati.....</i>	<b>36-43</b>
<b>Pengaruh Vitamin E terhadap Stres Oksidatif: Studi Pada Mencit yang Terpapar Minyak Goreng Pemanasan Berulang</b> <i>Innawati Jusup, Samuel Raditya Wibawa, Ivana Yulia P, Sherlyta Dewi.....</i>	<b>44-51</b>
<b>Hubungan antara Olahraga dengan Penurunan Kadar MDA Darah: Studi pada Mencit yang Terpapar Minyak Jelantah</b> <i>Samuel Raditya Wibawa, Innawati Jusup, Ivana Yulia Puspwardojo.....</i>	<b>52-60</b>
<b>Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol Buah Makasar (Brucea javanica L Merr) dan Ubi Rambat (Ipomea batatas L) Terhadap Sel Raji</b> <i>Dwi Sutiningsih, Sri Yuliawati.....</i>	<b>61-66</b>
<b>Swamedikasi Hiperkolesterolemia dengan Klorofil Air daun Gonda (Splenclea Zeylanica Gaertn) Secara Praklinis</b> <i>Lely Cintari dan I G A Sri Utami.....</i>	<b>67-81</b>
<b>Perubahan Kandungan Asam Fitat dan Asam Sianida (HCN) Pada Pre-Proses Koro-Koroan</b> <i>Nurud Diniyah dan Wiwik Siti Windrati.....</i>	<b>82-89</b>

<b>Peran Polimorfisme Gen Glutamate Cysteine Ligase (GCL) Terhadap Penyakit Degeneratif (Studi Meta Analisis)</b> <i>Ari Yuniastuti</i> .....	90-97
<b>Efek Penambahan Zat Warna Alami dari Ekstrak Buah Bit, Pada Sohun Aren-Ganyong (Canna discolor L.) Terhadap Kapasitas Antioksidan</b> <i>Miftakhussolikhhah, Dini Ariani, Ervika RNH, Mukhamad A, Azkia N, Yudi P</i> .....	98-107
<b>Efek Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma longifolia Jack.) yang Dipapar Doxorubicin Terhadap Ekspresi MHC Kelas II Pada Sel Limfosit</b> <i>Dwi Rizki Febrianti, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	108-116
<b>Efek Immunostimulansia Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma longifolia Jack.) Terhadap Ekspresi IL-12 dan COX-2 Pada Sel Limfosit yang Dipapar Doxorubicin</b> <i>Emelda, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	117-127
<b>Efek Immunostimulansia Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma Longifolia Jack.) terhadap Ekspresi Interleukin-10 pada Sel Limfosit yang Dipapar Doksorubisin</b> <i>Anna Khumaira Sari, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	128-138
<b>Uji Imunositokimia Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma longifolia Jack.) pada Sel T47D terhadap Ekspresi Cyclin D1 yang Dipapar Doxorubicin</b> <i>Breni Setyoko, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	139-144
<b>Uji Aktivitas Kombinasi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma Longifolia Jack) dan Doxorubicin Terhadap Ekspresi TRAIL, Kaspase 3 dan Kaspase 9 Pada Sel T47D</b> <i>Mahfur, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	145-153
<b>Efek Kombinasi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma longifolia Jack.) Dengan Doxorubicin Terhadap Antiproliferasi Dan Apoptosis serta Ekspresi Ras Sel T47D</b> <i>Rakhmadhan Niah, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	154-164
<b>Efek Ko-Kemoterapi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (Eurycoma longifolia Jack) Terhadap Ekspresi Bax dan Bcl-2 Pada Sel T47D</b> <i>Didin Ahidin, Laela Hayu Nurani, Sitarina Widyarini</i> .....	165-173

**Peran Polimorfisme Gen Glutamate Cysteine Ligase (GCL)  
terhadap Penyakit Degeneratif (Studi Meta Analisis)**

**The Role of Glutamate Cysteine Ligase Gene  
Polymorphisms (GCL) for Degenerative Diseases (Meta-  
analysis Study)**

Dr. Ari Yuniastuti, M.Kes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang  
Gedung D6 lt. 1 Kampus Unnes Jl. Raya Sekaran Gunungpati, Semarang  
[Ari\\_yuniastuti@yahoo.co.id](mailto:Ari_yuniastuti@yahoo.co.id)

**Diajukan dalam:**

**ASM Nutrigenomik  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada**

**Dengan tema:**

**Peran Antioksidan dalam Penanganan Penyakit Degeneratif  
dengan Pendekatan Nutrigenomik**

# Peran Polimorfisme Gen Glutamate Cysteine Ligase (GCL) terhadap Penyakit Degeneratif (Studi Meta Analisis)

## The Role of Glutamate Cysteine Ligase Gene Polymorphisms (GCL) for Degenerative Diseases (Meta-analysis Study)

Ari Yuniastuti<sup>1)</sup>

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang  
Gedung D6 lt. 1 Kampus Unnes Jl. Raya Sekaran Gunungpati, Semarang  
[Ari\\_yuniastuti@yahoo.co.id](mailto:Ari_yuniastuti@yahoo.co.id)

### ABSTRAK

**LATAR BELAKANG:** Enzim *Glutamate Cysteine Ligase* merupakan enzim yang berperan dalam sintesis glutathion, yaitu antioksidan endogen yang berfungsi dalam menangkal radikal bebas. Bila terjadi polimorfisme gen *gcl*, menyebabkan gangguan sintesis glutathion dan rendahnya kadar glutathion dalam darah. Rendahnya kadar glutathion dalam darah berhubungan dengan beberapa penyakit degeneratif seperti jantung koroner dan diabetes mellitus.

**TUJUAN:** memperkuat beberapa hasil penelitian terkait peran polimorfisme gen *gcl* terhadap penyakit degeneratif melalui suatu analisis.

**METODE:** Desain penelitian adalah meta analisis yang merupakan penelitian kuantitatif berdasarkan studi literatur. Kerangka konsep meta analisis berdasarkan penentuan odds ratio (OR), penentuan standar error (SE), penentuan 95% Confidence Interval dari  $\ln(OR)$  dan penentuan 95% untuk OR. Selanjutnya dilakukan perhitungan meta analisis. Analisis dilakukan terhadap dua belas hasil penelitian tentang polimorfisme gen *gcl* yang telah dilakukan oleh 42 peneliti dalam berbagai penelitian

**HASIL:** Berdasarkan hasil analisis terhadap beberapa hasil penelitian terkait hubungan antara polimorfisme gen *gcl* dengan kejadian penyakit degeneratif menunjukkan nilai korelasi 2,1 dan berada dalam daerah penerimaan interval kepercayaan 95% (1.92-2.52). Polimorfisme gen *gcl* memiliki risiko 2.1 kali lebih besar untuk menderita penyakit degenerative seperti jantung koroner dan diabetes mellitus

**KESIMPULAN:** Berdasarkan nilai korelasi tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme gen *glutamate cysteine ligase (gcl)* terhadap kejadian penyakit degeneratif.

*Kata Kunci : gen glutamate cysteine ligase, glutathion, meta analisis*



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Glutamate Cysteine Ligase enzyme is an enzyme that have important role in the synthesis of glutathione as an endogenous antioxidant that have functions to prevent from free radicals. If GCL gene polymorphism is happened, it cause disorder of glutathione synthesis and low levels of glutathione in the blood. Low levels of glutathione in the blood associated with some degenerative diseases such as coronary heart disease and diabetes mellitus

**OBJECTIVE:** Strengthening some research results related to the role of GCL gene polymorphisms to degenerative diseases through an analysis study.

**METHODS:** Design of research is a meta-analysis as a quantitative research based on the literature study. Framework concept of meta-analysis is based on the determination of the odds ratio (OR), standard error (S.E.), determination of 95% confidence Interval of  $\ln(\text{OR})$  and 95% for the determination of OR. Then performed meta-analysis calculations. Analysis was performed on twelve studies on GCL gene polymorphisms that has been done by 42 researchers in a variety of research

**RESULTS:** Based on the analysis of several studies for the relationship between GCL gene polymorphism with incidence of degenerative diseases show correlation value of 2.1 in the acceptance area of 95% confidence interval (1.92-2.52). GCL gene polymorphisms have a 2.1 times greater risk of suffering from degenerative diseases such as coronary heart disease and diabetes mellitus

**CONCLUSION:** Based on the correlation value, can be concluded that there is a relationship between glutamate cysteine ligase gene polymorphism (GCL) on the incidence of degenerative diseases.

*Keywords: glutamate cysteine ligase gene, glutathione, meta-analysis*

## PENDAHULUAN

Dalam dua dasawarsa terakhir, pemahaman mengenai mekanisme gangguan kesehatan berkembang, terutama yang berhubungan dengan penyakit degeneratif, maka pemahaman seputar radikal bebas dan antioksidan pun berkembang lebih luas. Pembentukan radikal bebas dalam tubuh pada hakikatnya adalah suatu kejadian normal, bahkan terbentuk secara kontinyu karena dibutuhkan untuk proses tertentu, di antaranya oksidasi lipida. Tanpa produksi radikal bebas, kehidupan tidaklah mungkin terjadi. Radikal bebas berperan penting pada ketahanan terhadap jasad renik. Dalam hati dibentuk radikal bebas secara enzimatis dengan maksud memanfaatkan toksisitasnya untuk merombak obat-obatan dan zat-zat asing yang beracun.

Namun pembentukan radikal bebas yang berlebihan menimbulkan efek negative bagi tubuh, karena sifatnya yang aktif mencari satu elektron untuk dijadikan pasangan. Dalam pencariannya, membran sel dijebol dan inti sel dicerderai. Peningkatan radikal bebas disertai penurunan antioksidan endogen menimbulkan terjadinya stress oksidatif, yaitu ketidak seimbangan antara reaksi reduksi dan oksidasi.

Stres oksidatif berperan penting dalam patogenesis disfungsi endotel vasomotor yang merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner, seperti hipolesterolemi (1), Merokok (2), diabetes (3) dan hipertrigliseridemia (4,5). Kondisi ini dapat dinetralisir dengan adanya antioksidan endogen. Beberapa antioksidan endogen seperti superoksid dismutase (6), thioredoxin reduktase (7), metallothionein (8), dan glutathione (GSH) (9,10), melindungi sel dari paparan radikal bebas dan stres oksidatif.

Glutathion adalah merupakan tripeptida yang terdapat dalam seluruh sel, berperan dalam regulasi keseimbangan reaksi oksidasi-reduksi intra seluler dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif (11). Glutathion disintesis di dalam sel oleh enzim Glutamate-cysteine ligase (GCL) (11, 12). *Glutamate-cysteine ligase* memiliki struktur heterodimer, yaitu sub unit katalitik (GCLC) dan sub unit Modifier (GCLM) (11,12). Bila terjadi polimorfisme pada gen GCL, menyebabkan gangguan sintesis glutathion dan rendahnya kadar glutathion dalam darah.

Rendahnya kadar glutathione dalam darah berhubungan dengan beberapa penyakit degeneratif seperti jantung koroner dan diabetes mellitus.

Beberapa hasil penelitian yang dipublikasikan baik menggunakan metode kualitatif maupun kuantitatif menunjukkan hasil yang berbeda tentang pengaruh polimorfisme gen GCL terhadap terjadinya penyakit degeneratif. Salah satunya adalah penelitian di Jerman yang menyatakan bahwa tidak ada pengaruh polimorfisme gen GCLM -588C/T terhadap penyakit Jantung Iskemik (12). Namun beberapa penelitian lain menyatakan terdapat pengaruh polimorfisme gen GCL terhadap infark miokard (13), Jantung koroner (14-16), diabetes mellitus (17-21).

Sebagai akibat adanya perbedaan hasil kesimpulan mengenai apakah ada pengaruh polimorfisme terhadap penyakit jantung dan diabetes maka dilakukan penelitian meta analisis. Meta analisis adalah pengujian secara statistik terhadap beberapa hasil penelitian yang memiliki topik dan hipotesis yang relative sama, tetapi melaporkan hasil yang berbeda. Pertanyaan penelitian ini adalah Apakah terdapat peran polimorfisme gen glutamate-cysteine ligase terhadap penyakit degeneratif (penyakit jantung dan diabetes)? . Hipotesis yang akan diuji adalah polimorfisme gen GCL berperan terhadap terjadinya penyakit jantung dan diabetes.

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah menganalisis kembali beberapa hasil-hasil penelitian yang menggunakan pendekatan case control (kasus control) dan diolah secara statistik berdasar data primer untuk menjawab pertanyaan penelitian tetapi menggunakan teknik statistik baru atau menjawab pertanyaan baru dengan data lama.

## **2. Metode Penelitian**

Penelitian meta-analisis ini menggunakan lima belas buah artikel hasil penelitian yang dipilih sesuai dengan tujuan penelitian, yaitu hasil-hasil penelitian tentang peran polimorfisme gen Glutamate-cysteine ligase (GCL) pada penyakit degeneratif. Dua belas hasil penelitian case control tentang “Polimorfisme gen Glutamate cysteine ligase (GCL) terhadap penyakit jantung dan diabetes” yang telah dilakukan oleh 42 orang peneliti di berbagai lokasi penelitian.

Dalam penelitian ini digunakan instrumen berupa lembaran pemberian kode (coding sheet). *Coding sheet* tersebut berupa sebuah tabel, dengan kolom-kolom untuk menuliskan beberapa informasi maupun variabel dari artikel-artikel yang dianalisis. Informasi dan variabel yang ditabulasi adalah (a) nama peneliti, (b) tahun publikasi, (c) nilai Odd Ratio (OR) dan (d) Nilai *95% Confidence Interval*. Langkah-langkah tabulasi data adalah (1) identifikasi variabel-variabel penelitian. Yang setelah ditemukan, dimasukkan dalam kolom variabel yang sesuai, (2) identifikasi rerata dan deviasi standar dari data kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol untuk setiap subjek/subpenelitian, (3) penghitungan *effect size* dengan menggunakan rumus Glass (1981) berdasarkan rerata dan deviasi standar tersebut. Hasil penghitungan kemudian dimasukkan ke dalam kolom yang sesuai. Untuk studi yang membandingkan kelompok eksperimental dan kelompok kontrol, *effect size* dihitung dengan mengurangkan rerata skor terhadap kelompok kontrol pada dependent variable dan rerata kelompok eksperimen dan dibagi dengan simpangan baku kelompok kontrol.

Kerangka konsep meta Analisis berdasarkan nilai OR adalah:

	Kasus PJK dan Diabetes	Kontrol (sehat)
Polimorfisme gen GCL	(a)	(b)
Tidak Polimorfisme gen GCL	(c)	(d)

Penentuan ODDS Ratio (OR)

$$OR = (a).(d) / (b).(c)$$

Penentuan Varian Log OR

$$Var (\ln(OR)) = 1/(a) + 1/(b) + 1/(c) + 1/(d)$$

Penentuan Standard Error (SE)

$$SE = \sqrt{\text{var}(\ln(OR))}$$

Penentuan 95 % Confidence Interval dari  $\ln(OR)$

$$95 \% \text{ CI dari } \ln(OR) = \ln(OR) \pm 1.96 \times (SE)$$

Penentuan 95 % untuk OR

$$95 \% \text{ CI dari OR} = \text{Exp. } \ln(OR) + 1.96 \times (SE) \text{ s/d } \text{Exp.} \ln(OR) - 1.96 \times (SE)$$

Efek gabungan ( ) pada kelompok perlakuan adalah

$$\frac{\sum_{i=1}^k W_i \cdot T_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Keterangan:

( ) : gabungan in (OR-pooled)

$W_i$  : Weight

$T_i$  : OR

Rumus Weight ( $W_i$ )

$$\frac{1}{Var \ln(OR)}$$

Bila ( ) diasumsikan mempunyai distribusi normal, maka 95% Confidence Interval (CI) dari seluruh hasil penelitian :  $\pm 1.96 \times SE \ln( )$ .

Rumus SE  $\ln(OR\text{-pooled})$ :

$$\sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i}}$$

### 3. Hasil Penelitian dan Pembahasan

#### 3.1 Hasil Penelitian

Penelitian tentang peran gen *glutamate cysteine ligase* terhadap penyakit degeneratif masih jarang dilakukan. Beberapa laporan hasil penelitian tentang hubungan gen glutamate cyateine ligase diperoleh dari beberapa jurnal internasional. Penelusuran tentang hubungan gen glutamate cysteine ligase terhadap penyakit diabetes, penyakit pembuluh darah jantung, infrak miokard, fatty liver dan kanker diperoleh sebanyak 11 jurnal dan 1 jurnal menyatakan tidak ada hubungan antara gen glutamate cystien ligase dengan penyakit jantung iskemik. Dua belas jurnal digunakan sebagai data pimer untuk penelitian ini.

Setelah dilakukan penghitungan *effect size* untuk semua hasil penelitian. Selanjutnya dilakukan perhitungan Odd Ratio (OR), Var In (OR), Standar Error (SE) 95% Confidence Interval dari ln (OR) dan 95% Confidence Interval untuk OR. Beberapa penelitian yang akan dianalisis disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Penelitian yang akan dianalisis

No	Judul Penelitian	Tahun	OR	95% CI
1.	Polymorphism in the 5_-Flanking Region of Human Glutamate-Cysteine Ligase Modifier Subunit Gene Is Associated With Myocardial Infarction	2002	1,98	1,38-2,83
2.	Polymorphism in Glutamate-Cysteine Ligase Modifier Subunit Gene Is Associated With Impairment of Nitric Oxide-Mediated Coronary Vasomotor Function	2003	2,1235	0,9720 -3,7599
3.	Association of Polymorphism in Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit Gene With Coronary Vasomotor Dysfunction and Myocardial Infarction	2003	1,81	1,08-3,03
4.	Glutamate Cysteine Ligase Catalytic Subunit Promoter Polymorphisms and Associations with Type 1 Diabetes Age-at-onset and GAD65 Autoantibody Levels	2007	9,07738	4,13695-19,91752
5.	Glutamate cysteine ligase polymorphism, hypertension, and male sex are associated with cardiovascular events.	2007	75,63636	23,5115-243,3011
6.	The glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene C-129T and modifier subunit gene G-23T polymorphisms and risk for coronary diseases	2007	36,28846	19,43955 -67,73953
7	C-588T polymorphism of the human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is not associated with the risk and extent	2007	0,2664	0,19228 - 0,6114

	of ischemic heart disease in a German			
8	Insulin stimulation of - glutamylcysteine ligase catalytic subunit expression increases endothelial GSH during oxidative stress: Influence of low glucose	2008	2,64588	1,45082 – 4,82528
9	Accumulation of gene polymorphisms related to oxidative stress is associated with myocardial infarction in Japanese type 2 diabetic patients	2010	31,85897	16,3348-60,29504
10.	Association of polymorphisms in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit and microsomal triglyceride transfer protein genes with nonalcoholic fatty liver disease.	2011	3,.74193	2,56728 – 5,45400
11	Association of genetic variants in the promoter region of genes encoding p22phox (CYBA) and glutamate cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) and renal disease in patients with type 1 diabetes mellitus	2011	9,7576	4,6310 -9,6839
12	Myeloperoxidase and Glutamate-cysteine Ligase Polymorphisms in Type Diabetes Mellitus: A Preliminary Study	2013	2,26	1,24-4,11

Polimorfisme gen GCLM pada daerah 5'flanking -588CT secara genetic merupakan faktor risiko infark miokard dengan nilai OR (1,98: 95% CI, 1,38-2,83;  $p < 0,001$ )<sup>13</sup>. Polimorfisme gen GCLC akan menekan gen GCLC dan menginduksi respon terhadap oksidan dan berimplikasi pada disfungsi vasomotor endotel coronaria dan infark miokard dengan nilai OR (1,81, 95% CI, 1-08-3,03;  $p < 0,001$ )<sup>14-15</sup>. Polimorfisme gen GCLC pada -129T secara signifikan merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner dengan nilai OR (2,38: 95% CI: 1,25-4,54) dan gen GCLM pada -23T secara signifikan mengurangi risiko penyakit Jantung koroner dengan nilai OR (0,59, 95%:0,42-0,82,  $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Polimorfisme -3506

A/G gen GCLC secara genetik merupakan faktor risiko terjadinya penyakit diabetes mellitus dengan nilai OR (2,26; 95% CI: 1,24-4,11)<sup>17</sup>

Perhitungan meta analisis pada masing-masing nilai OR dari hasil penelitiina disajikan pada tabel 2

Tabel 2. Hasil Perhitungan Meta Analisis

Nomor Penelitian	ln (OR)	95 % CI dari ln (OR)	Var (ln(OR))	Standard Error (SE)
1	1.98871	1.63160 - 2,34582	0.03320	0.18220
2	-0.28781	- 0.47904 - (- 0.09658)	0.00952	0.09757
3	2.84781	1.63624 - 4.05938	0.38212	0.61815
4	0.84277	0.58513 - 1.10041	0.01728	0.13145
5	2.20578	1.41996 - 2.9916	0.16075	0.40093
6	4.32593	3.15756 – 5.49430	0.35535	0.59611
7	3.59149	2.96731 – 4.21567	0.10142	0.31846
8	3.46131	2.82337 – 4.09925	0.10594	0.32548
9	0.97300	0.37213 – 1.57387	0.09399	0.30657
10	1.31960	0.94285 – 1.69635	0.03695	0.19222
11	2,2781	1,4746 - 3,814	0,168	0,4099
12	-1,3228	-2,8402 - 0,1946	0,5994	0,7742



Perhitungan penentuan efek gabungan disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Penentuan Efek Gabungan

Nomor Penelitian	Log OR = ln (OR)	Weight = 1/Var ln(OR)	Log OR x Weight
1	0.7531	19.5224	14.7023
2	2.278	5.9382	13.5272
3	1.98871	30.1204819	50.9009035
4	- 0.28781	80.0420168	- 30.2321428
5	2.84781	2.6169789	7.4526586
6	0.84277	7.6074553	6.4113351
7	2.20578	6.2208398	13.7218040
8	4.32593	2.8141269	12.1737159
9	3.59149	9.8599881	15.4120486
10	3.46131	3.0723854	10.6344783
11	0.97300	10.6394297	10.3521651
12	1.31960	27.0635994	35.7131257
<b>TOTAL</b>		<b>205.5179022</b>	<b>160.769592</b>

### 3.2 Pembahasan

Peningkatan radikal bebas menyebabkan terjadinya penurunan antioksidan endoge, seperti Glutation. Ketidakseimbangan antara peningkatan radikal bebas dan penurunan antioksidan endogen menyebabkan terjadinya stress oksidarif. Stres oksidatif menimbulkan kerusakan membrane sel dan kerusakan DNA. Kerusakan DNA merupakan faktor risiko terjadinya berbagai penyakit degeneratif sepoerti penyakit jantung koroner, stroke, diabetes mellitus dan kanker.

Beberapa penelitian molekuler pada polimorfisme genotip -129 C/T gen GCLC menunjukkan penurunan aktivitas promoter gen dan menyebabkan penurunan ekspresi enzim Glutamate Cyatein-ligase sub unit Catalitic (GCLC).

Hasil penelitian Nakamura *et al* (2002)<sup>13</sup> yang dilakukan di Kumamoto University menemukan bahwa polimorfisme -588T pada daerah 5'-flanking gen GCLM menimbulkan tekanan pada gen promoter GCLM sehingga akan menginduksi respon terhadap oksidan dan secara signifikan merupakan faktor risiko terjadinya Infark miokard. Ekspresi mRNA gen GCLM pada kultur manusia monosit-makrofag meningkatkan respon terhadap oksidan, tetapi induksi pada sel tersebut menurun pada subyek dengan polimrofisme genotip CT dibanding subyek dengan genotip CC. Polimorfisme -588T gen GCLM menyebabkan penurunan bioaktivitas NO endotel sehingga menyebabkan gangguan fungsi vasomotor endotel dan mengakibatkan arteries coronaria menjadi resistan. GCL-Glutation-NO berperan dalam sistem pertahanan penyakit arteri koroner.

Koide *et al* (2003)<sup>14</sup> melaporkan bahwa Terdapat hubungan antara genotip -129C/T dan T/T gen GCLC dengan abnormalitas reaktivitas vasomotor pada arteri koronaria epikardial. Akibatnya fungsi vosomotor endotel arteri koronaria mengalami kegagalan pada subyek dengan alel -129T. Polimorfisme -129T gen GCLM meningkatkan penekanan ekspresi gen GCLC dalam merespon stress oksidatif, dan menyebabkan pengurangan produksi Glutation (GSH) untuk merespon adanya stress oksidatif akibatnya terjadi peningkatan kerentanan endotel dan merupakan pathogenesis terjadinya abnormalitas vasomotor koroner,. Polimorfisme -129T gen GCLC merupakan salah satu faktor risiko genetik terjadinya penyakit jantung koroner. Hasil penelitian Campoloi *et al*

(2007)<sup>18</sup> menunjukkan bahwa polimorfisme genotip -129 C/T gen GCLC berhubungan dengan penyakit kardiovaskular (infark miokard, stroke dan lain-lain), dan menunjukkan terjadinya penurunan kadar GSH plasma pada genotip C/T dibanding genotip C/C.

#### 4. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa polimorfisme *gen glutamate cysteine ligase* berperan/merupakan faktor risiko dalam kejadian penyakit degenerative. Berdasarkan hasil meta-analisis ini, perlu disarankan kepada para praktisi di bidang kesehatan untuk menganalisis polimorfisme gen glutamate cysteine ligase pada penderita penyakit degeneratif selain pemeriksaan biokimia darah. Selanjutnya, mengingat manfaat yang diperoleh melalui penelitian meta-analisis, perlu dilakukan penelitian sejenis untuk bidang-bidang lain dan menggunakan lebih banyak sampel penelitian eksperimental.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:160–2.
2. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1161–7.
3. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146–54.
4. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 1998;97:2519–26.
5. Doi H, Kugiyama K, Oka H, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000;102:670–6.
6. Kinscherf R, Deigner HP, Usinger C, et al. Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase in macrophages by oxidized LDL: its

- relevance in atherosclerosis of humans and heritable hyperlipidemic rabbits. *FASEB J* 1997;11:1317–28.
7. Makino Y, Okamoto K, Yoshikawa N, et al. Thioredoxin: a redoxregulating cellular cofactor for glucocorticoid hormone action: cross talk between endocrine control of stress response and cellular antioxidant defense system. *J Clin Invest* 1996;98:2469–77.
  8. Wang GW, Schuschke DA, Kang YJ. Metallothionein-overexpressing neonatal mouse cardiomyocytes are resistant to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toxicity. *Am J Physiol* 1999;276:H167–75.
  9. Cho S, Hazama M, Urata Y, et al. Protective role of glutathione synthesis in response to oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1999;26:589–602
  10. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983;52: 711–60.
  11. Rahman I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am J Physiol* 1999;277:L1067–88.
  12. Muehlhause A, Kropf S, Gardemann A. C-588T polymorphism of the human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is not associated with the risk and extent of ischemic heart disease in a German. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(10):1416-8.
  13. Nakamura S, Kugiyama K, Sugiyama S, Miyamoto S, Koide S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H. Polymorphism in the 5'-flanking region of human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105(25):2968–2973.
  14. Koide, S., Kugiyama, K., Sugiyama, S., Nakamura, S., Fukushima, H., Honda, O., Yoshimura, M., Ogawa, H. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003; 41(4):539–545.
  15. Nakamura S, Sugiyama S, Fujioka D, Kawabata K, Ogawa H, Kugiyama K. Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function. *Circulation* 2003; 108(12):1425–1427
  16. Zuo HP, Xu WJ, Luo M, Zhu ZZ, Zhu GS. The glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene C-129T and modifier subunit gene G-23T polymorphisms and risk for coronary diseases. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007 Jul;35(7):637-40
  17. Eksi YE., Ernic Z., Karaali, Incekara K., Ergen HA. Myeloperoxidase and Glutamate Cysteine Ligase Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus : A Preliminary Study. *Med Biochem* 2013; 32: 156–161.
  18. Campolo J, Penco S, Bianchi E, Colombo L, Parolini M, Caruso R, et al. Glutamate cysteine ligase polymorphism, hypertension, and male sex are associated with cardiovascular events. Biochemical and genetic characterization of Italian subpopulation. *Am Heart J* 2007; 154: 1123–9.



# SERTIFIKAT

## Annual Scientific Meeting (ASM) 2015

### "Menutup Kesenjangan Millenium Development Goals (MDG) dan Agenda Pasca MDG"

Diberikan Kepada:

**Dr. Ari Yuniastuti, M.Kes**

Sebagai ~~Resista~~ / Pembicara / Moderator / ~~Ranitia~~  
 Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta 20 Februari - 31 Maret 2015

AKREDITASI PENGURUS BESAR IKATAN DOKTER INDONESIA  
 SKP Nomor : 016/IDI/WIL/DIY/SKP/II/2015  
 Peserta: 12 SKP, Pembicara: 10 SKP, Moderator: 2 SKP, Panitia: 1 SKP



Prof. DR. Dr. Teguh Aryandono, Sp.B(K).Onk,  
 Dekan Fakultas Kedokteran UGM

Dr. Mochammad Syafak Hanung, Sp.A  
 Direktur Utama RSUP Dr. Sardjito

Dr. Ova Emilia, M.Med.Ed, Sp.OG(K), PhD  
 Ketua Umum Annual Scientific Meeting 2015