



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2020

FAKTOR RISIKO GENETIK PADA PENYAKIT KARDIOVASKULAR

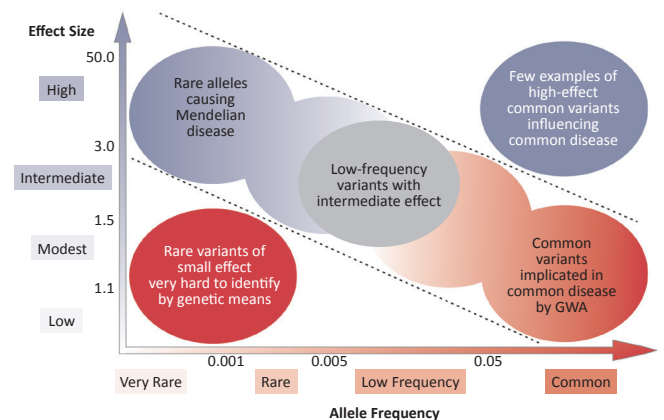
PENDAHULUAN

Dalam satu dekade terakhir ini penyakit kardiovaskular (PKV) masih menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian terbanyak di Indonesia maupun di dunia. Beban penyakit ini semakin meningkat seiring dengan waktu. WHO menargetkan untuk menurunkan kematian dini akibat penyakit tidak menular termasuk akibat PKV sebesar 25% pada tahun 2025. Target ini sangat mungkin dicapai karena 80% kematian dini akibat PKV sebenarnya dapat dicegah. Dalam melakukan pencegahan penyakit, mengidentifikasi faktor risiko memegang peranan penting untuk menentukan upaya yang akan dilakukan menjadi obyektif dan efektif (1).

Faktor genetik berperan besar dalam risiko PKV. Varian genetik umum dan langka telah terbukti berdampak pada berbagai tingkat keparahan PKV. Namun, dalam banyak kasus, sebagian besar risiko tersebut telah dikaitkan dengan faktor lingkungan yang dapat dimodifikasi. Para peneliti telah menunjukkan bahwa faktor genetik dapat secara efektif mengidentifikasi kelompok individu yang berisiko tinggi, dan menunjukkan manfaat dari terapi pencegahan paling besar ditemukan pada individu dengan skor risiko genetik tertinggi. Disamping itu, individu-individu ini juga menerima manfaat absolut terbesar dari pilihan perubahan gaya hidup sehat sebagai intervensi, yang mampu menurunkan risiko mereka ke tingkat normal meskipun kecenderungan risiko secara genetik tinggi (2).

GENETIC ARCHITECTURE PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Dasar genetik untuk pola penurunan penyakit berbanding terbalik antara efek penurunan dan frekuensi penurunannya. Pertama dikenal dengan efek mendelian dimana variasi pada satu gen atau kelompok gen yang kecil tetapi ukuran efeknya sangat besar (penetrasi kuat), pada kelompok penyakit ini frekuensinya sangat jarang. Hal ini sangat berbeda dengan penyakit yang melibatkan banyak gen atau poligenik, kontribusi terhadap penyakit ini terdiri dari banyak gen, masing-masing dengan kontribusi lemah atau sedang (penetrasi lemah-sedang) tetapi mempunyai frekuensi kejadian yang sangat besar (3).



Gambar 1. Varian Genetik dengan Frekuensi Risiko-Alel dan Efek Genetik (4).

Faktor genetik yang berkontribusi terhadap risiko terjadinya PKV mulai dari varian penetran tinggi dengan prevalensi yang sangat jarang dan bertanggung jawab atas kondisi-kondisi kardiovaskular yang diturunkan (misalnya familial hiperkolesterolemia dan kardiomiopati hipertrofik) hingga varian penetran rendah dengan prevalensi tinggi yang memodulasi risiko PKV pada mereka yang memiliki bentuk penyakit yang sama. Terdapat banyak heterogenitas genetik yang mendasari pada berbagai kondisi penyakit jantung yang diturunkan. Penyakit dapat disebabkan oleh mutasi yang berdampak pada berfungsinya komponen-komponen sistem kelistrikan dan kontraktile jantung atau pembuluh darahnya, atau sebagai akibat mutasi gen yang berdampak pada metabolisme kolesterol (4).

Genome Wide Assosiation Study (GWAS) telah mengidentifikasi sejumlah besar varian yang terkait dengan PKV, sub-jenis PKV (misalnya Penyakit Jantung Koroner/PJK) dan sifat-sifat yang meningkatkan risiko PKV secara keseluruhan (misalnya hipertensi, kolesterol, darah tinggi, dll). Pada heritabilitas PJK, telah dilaporkan bahwa varian umum (varian penetran rendah) berpengaruh terhadap 30-40% heritabilitas PJK, sementara varian langka (varian penetran tinggi) bertanggung jawab terhadap heritabilitas yang jauh lebih kecil pada PJK. Dalam hal ini varian umum atau varian penetran rendah yang lebih banyak terkait dengan heritabilitas PJK. Diharapkan bahwa beberapa 'heritabilitas yang hilang' dari PJK juga akan diperhitungkan oleh varian umum yang belum dikaitkan dengan penyakit ini (5).

Peran varian ini dalam jalur fisiologis belum semua diketahui secara pasti, namun beberapa varian dikaitkan dengan jalur faktor risiko yang berkaitan dengan PKV. Sebagai contoh: varian pada gen CHN2 telah dikaitkan dengan perubahan ketebalan intima-media karotid (pengukuran dinding terdalam arteri karotis); varian di APOA5 dikaitkan dengan perubahan kadar lipid darah. Lokus yang diidentifikasi melalui GWAS juga dikaitkan dengan metabolisme lipid dan tekanan darah. Ada banyak tumpang tindih antara lokus yang diidentifikasi melalui GWAS dan yang diidentifikasi melalui studi dalam keluarga. Namun, penelitian menunjukkan bahwa SNP berbeda dalam gen/lokus yang sama ternyata memiliki konsekuensi terhadap risiko penyakit yang sangat berbeda. Sebagai contoh, mutasi langka pada gen FBN1 menyebabkan aneurisme aorta toraks sedangkan SNP umum di beberapa daerah pengkodean non-protein dalam gen (dikenal sebagai intron) dari FBN1 dikaitkan dengan aneurisme aorta toraksik spontan non-sindromik (5).

Relevansi klinis pengetahuan gen yang terlibat dalam PKV masih menjadi topik yang menarik. Pemahaman yang lebih baik tentang fungsi fisiologis sistem kardiovaskular dapat mengarah pada target terapi baru. Sehubungan dengan risiko PKV, varian yang terkait dengan peningkatan risiko PKV dianggap terdiri dari kombinasi varian umum penetran rendah dan penetran tinggi dengan frekuensi yang sangat jarang. Secara individual, banyak varian gen ini tidak

memiliki dampak besar pada risiko penyakit, tetapi dalam kombinasi dapat berkontribusi terhadap risiko yaitu seperti halnya dengan banyak penyakit kompleks lainnya, risiko PKV diyakini memiliki arsitektur poligenik (5).

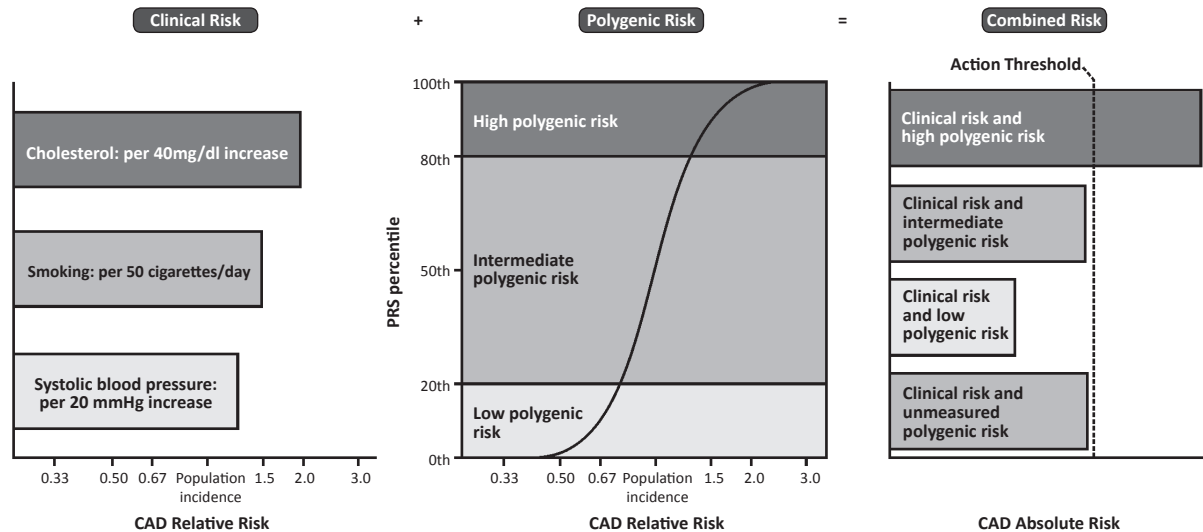
POLYGENIC RISK SCORE PADA PENYAKIT KARDIOVASKULAR.

Polygenic Risk Score (PRS), atau disebut sebagai *genomic risk score*, adalah salah satu metode untuk memprediksi kecenderungan genetik seseorang terhadap suatu penyakit. Biasanya, skor ini melibatkan ratusan hingga ribuan varian/*Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), didasari oleh teori dan data yang menunjukkan bahwa banyak penyakit bersifat poligenik. Dengan cara ini, PRS mengkombinasikan kontribusi *genom germline* individu ke dalam satu nomor yang sebanding dengan risiko penyakit tertentu (6). PRS dibangun dari *genome-wide significant SNPs* (biasanya, $P < 5 \times 10^{-8}$), yang diperoleh dari studi GWAS. GWAS dirancang untuk mendeteksi SNP yang terkait dengan penyakit dan mempertahankan tingkat positif palsu yang rendah (6).

PKV mencakup sekelompok besar kondisi yang memengaruhi jantung dan sistem peredaran darah. Penelitian epidemiologi genetik dan konstruksi skor poligenik sebagian besar berfokus pada kelompok spesifik kondisi kardiovaskular, seperti CAD dan stroke, atau kondisi *intermediate* seperti fibrilasi atrial, atau hipertensi. Ada sejumlah studi penelitian besar yang berfokus pada terjadinya PJK yang memungkinkan pemahaman yang lebih baik tentang penyakit dan identifikasi faktor risiko, termasuk faktor genetik (7).

Kontribusi genetik terhadap risiko penyakit didefinisikan saat lahir, dan tetap selama masa hidup. Dalam perjalanannya risiko substansial terhadap terjadinya penyakit sangat dipengaruhi oleh perilaku dan faktor lingkungan yang memengaruhi. Sebagai contoh pada PJK, penumpukan plak dalam pembuluh darah (aterosklerosis) dapat dimulai pada usia dini (pra-remaja) dan tetap berjalan seumur hidup. Informasi genetik individu dapat memberikan indikasi paling awal tentang kecenderungan untuk peningkatan risiko terhadap PKV, intervensi dapat dilakukan pada individu-individu yang berisiko tinggi baik dengan pemantauan ketat, penyesuaian gaya hidup sebagai intervensi utama atau penggunaan terapi jika diperlukan (8).

Precision prevention berdasarkan PRS bergantung pada kemampuannya untuk memotivasi perubahan perilaku kesehatan dan lebih lanjut pada penggunaan terapi jika diperlukan. Dalam sebuah studi dari 94 orang dewasa tanpa gejala yang dirujuk, pengungkapan risiko poligenik PJK secara sederhana kepada pasien dikaitkan dengan penurunan berat badan dan peningkatan aktivitas fisik. Pada studi yang lebih besar yang menggunakan perkiraan risiko PJK komposit 10-tahun berdasarkan faktor risiko PJK klinis konvensional dan PRS kepada 7.328 peserta studi Finnish



Gambar 2. Kombinasi faktor risiko klinis dan PRS memberikan informasi untuk upaya pencegahan yang efektif (3).

GeneRISK Finlandia. Analisis awal menunjukkan bahwa pada 18 bulan, 17% perokok berhenti merokok dan 13,7% mengalami penurunan berat badan yang berkelanjutan. Hal ini menunjukkan penggunaan PRS sangat berperan dalam memperbaiki risiko PJK secara keseluruhan dan penggunaan PRS yang dikombinasikan dengan risiko tradisional merupakan cara yang lebih efektif (8).

PENUTUP

Predictive medicine merupakan bagian terpenting sebagai langkah awal untuk upaya pencegahan terhadap penyakit termasuk PKV. Hal ini dapat dilakukan mengetahui semua faktor risiko dan mengendalikan faktor risiko sebagai bagian dari upaya pencegahannya. PRS memberikan *insight* baru dalam manajemen pencegahan penyakit secara personal pada PKV. Kombinasi alat untuk memprediksi risiko berdasarkan faktor risiko konvensional dan PRS terbukti memberikan hasil yang lebih baik terhadap upaya pencegahan PKV.

Ardian Susanto

Rujukan:

1. Roth G, Abate D, Abate K, Abay S, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
2. Knowles J, Ashley E. Cardiovascular disease: The rise of the genetic risk score. *PLOS Medicine*. 2018;15(3):e1002546.
3. Torkamani A, Wineinger N, Topol E. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(9):581-90.
4. Moorthie S, de Villiers C, Brigden T, Gayno L, Hall A, Johnson E, et al. Polygenic scores, risk and cardiovascular disease [Internet]. PHG Foundation. 2020 [cited 29 March 2020]. Available from:

<https://www.phgfoundation.org/report/polygenic-scores-cardiovascular>.

5. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Coronary Artery Disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2010;11(1):91-108.
6. Abraham G, Havulinna A, Bhalala O, Byars S, De Livera A, Yetukuri L, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2016;37(43):3267-78.
7. Natarajan P. Polygenic Risk Scoring for Coronary Heart Disease. *JACC*. 2018;72(16):1894-97.
8. Lambert S, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(R2):R133-42.

DEFISIENSI VITAMIN D DAN KERENTANAN TERHADAP COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (CAP)

PENDAHULUAN

Penyakit pneumonia dapatan komunitas atau yang dikenal dengan *Community-acquired Pneumonia* (CAP) merupakan penyakit menular yang umum terjadi, serta menjadi salah satu penyebab kematian utama di negara berkembang maupun negara maju dengan angka kematian 3 juta per tahun di seluruh dunia (1). Adanya insufisiensi pernafasan akut dan disfungsi dari organ ekstrapulmoner akut akibat dari adanya sepsis atau komorbid menjadi parameter prognostik awal dari CAP, yang berkaitan dengan sistem imun yang menurun (2). Saat ini banyak penelitian dan ketertarikan

terkait peranan vitamin D sebagai sistem pertahanan tubuh terhadap agen infeksi, dimana status kekurangan vitamin D ini sangat umum di dunia terutama pada kelompok berisiko seperti orang tua dan individu yang hidup jauh dari garis khatulistiwa. Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan yang erat antara kekurangan vitamin D dengan peningkatan kerentanan infeksi saluran pernafasan (3), sehingga penting untuk mengetahui dan mempertahankan status kecukupan vitamin D sebagai upaya pencegahan infeksi terutama infeksi saluran pernafasan khususnya untuk pencegahan CAP.

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (CAP)

CAP didefinisikan sebagai pneumonia yang didapat di luar rumah sakit oleh individu dengan *immune-competent*, yang dibedakan menjadi dua atas dasar spektrum penularan patogen, yaitu :

- Berasal dari pneumonia nosokomial (muncul lebih dari 48 jam setelah masuk rumah sakit atau dalam 3 bulan setelah keluar rumah sakit)
- Berasal dari pneumonia pada individu dengan *immunocompromised* (misalnya pada kondisi immunosupresi karena obat-obatan, pasca transplantasi organ atau sel punca, infeksi HIV atau karena kondisi defisiensi imun bawaan)

Manifestasi dari CAP termasuk semua gejala gangguan pernafasan seperti, batuk berdahak, kesulitan bernafas (*dyspnea*), sakit dada serta adanya gejala umum infeksi seperti demam, hipotermia, seperti gejala flu, malaise, gangguan kesadaran, dan bahkan ada di beberapa orang ditemukan tanda fisik seperti *tachypnea*, *tachycardia* diatas 100 denyut per menit, hipotensi, abnormal pemeriksaan auskultasi paru (2,3).

Tingkat prevalensi dan insiden CAP berkaitan dengan bertambahnya usia, terutama di kalangan lansia (di atas usia 65 tahun). Pasien CAP di Amerika Serikat (AS) diperkirakan mencapai 5,6 juta setiap tahun, di antaranya sekitar 1,1 juta pasien yang membutuhkan rawat inap, dengan rata-rata durasi perawatan di rumah sakit sekitar 1 minggu, dan angka kematian dalam 1 tahun pasien CAP setelah keluar rumah sakit adalah sekitar 30%. Selain angka mortalitas yang tinggi, CAP juga menjadi beban ekonomi yang tinggi di dunia, contohnya; biaya CAP di Eropa melebihi 10 miliar Euro setiap tahun, dengan rawat inap 5,7 miliar Euro, rawat jalan 0,5 miliar Euro dan obat-obatan 0,2 miliar Euro (2,4). Berdasarkan mortalitasnya, CAP menjadi beban penyakit dunia yang sangat tinggi, sehingga saat ini diperlukan target baru dalam penilaian dan manajemen CAP, untuk memandu pilihan terapi yang lebih baik dan pada akhirnya meningkatkan hasil klinis (2,3).

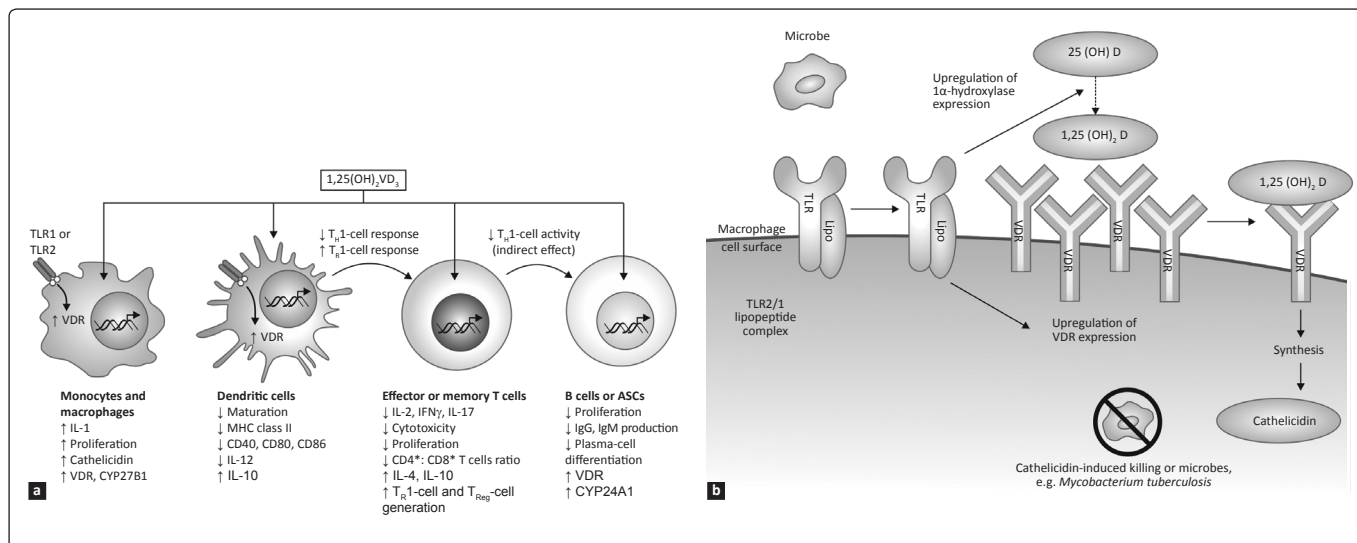
VITAMIN D DAN INFEKSI

Selain fungsi klasik vitamin D dalam mengatur keseimbangan kalsium dan fosfat, terdapat peranan vitamin D yang lebih luas yaitu fungsi pada endotel, proliferasi sel dan imunitas.

Vitamin D memiliki sifat imunomodulator pleotropik yang berperan penting dalam respon imun bawaan, khususnya meningkatkan produksi protein anti mikroba seperti β -defensin dan cathelicidin. Kecukupan dari jumlah β -defensin dan cathelicidin tersebut sangat terkait dengan kecukupan vitamin D terutama 25-(OH)D yang merupakan bentuk utama yang bersirkulasi. Pada saat *toll-like receptors* (TLR) dari makrofag berikatan dengan lipopolisakarida (LPS) dari dinding bakteri, maka 1- α -hidroksilase dan ekspresi dari reseptor vitamin D (VDR) meningkat dan menghasilkan konversi dari 25-(OH)D menjadi vitamin D bentuk aktif yaitu 1,25-(OH)₂D₃ yang akan meningkatkan ekspresi atau sintesis dari cathelicidin sebagai perlawanan terhadap infeksi bakteri tersebut (3,5). Cathelicidin diproduksi oleh neutrofil, makrofag, dan sel-sel yang melapisi permukaan epitel kulit, saluran pernafasan, dan saluran pencernaan, yang terus-menerus terpapar patogen potensial. Cathelicidin memiliki aktivitas antimikroba yang luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, serta virus dan jamur tertentu (6). Selain itu juga vitamin D memiliki efek mendalam pada aktivitas sistem imun didapatkan melalui interaksinya dengan vitamin D reseptor dari sel dendritik, monosit, sel T dan sel B, dimana sel dendritik memiliki fungsi penting dalam memelihara dari proteksi imunitas dan *self-tolerance* imunitas seperti yang dirangkum pada gambar 1 (3,5,6).

Vitamin D sangat berperan penting pada kondisi CAP karena CAP terkait dengan infeksi patogen dan adanya disfungsi imun. Vitamin D dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, sehingga tingkat status kecukupan vitamin D dapat menjadi faktor risiko kerentanan terhadap CAP (2,3). Seperti yang dilaporkan oleh *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ketika bayi baru lahir dengan status vitamin D yang rendah hingga berusia 1 tahun, maka akan memiliki risiko 6 kali lebih tinggi menderita infeksi paru-paru daripada bayi dengan status vitamin D normal. Selain itu, saat bayi yang terkena pneumonia pada usia 1 sampai usia 36 bulan yang secara oral diberikan Vitamin D₃ dosis tinggi (100.000 IU), tidak ditemukan kekambuhan dalam waktu 3 bulan (4).

Vitamin D dapat memainkan dua peran dalam terjadinya CAP, yang pertama yaitu vitamin D melalui ikatan antara bentuk teraktivasi 1,25-(OH)₂D₃ dan reseptor vitamin D (VDR), merangsang ekspresi peptida antibakteri yang tahan terhadap infeksi bakteri dan virus (3,4,5). Kondisi kekurangan atau defisiensi vitamin D akan menyebabkan penurunan dari VDR sehingga proses denaturasi, perkembangan dan proliferasi sel epitel membran mukosa saluran pernafasan terganggu. Hal ini akan merusak fungsi pembersihan saluran pernafasan, terjadinya akumulasi media proinflamasi yang tidak dapat dinetralkan yang mengakibatkan, reaksi inflamasi tidak terkontrol dan mengarah ke luka jaringan paru dan menghambat pertukaran gas. Selanjutnya peran vitamin D yang kedua pada CAP, yakni secara langsung mengatur sistem kekebalan bawaan dan imunitas adaptif/bawaan. Kecukupan vitamin D dalam kasus infeksi paru, membantu sel endotel paru mengubah vitamin D menjadi bentuk aktif yang selanjutnya merangsang ekspresi peptida antibakteri,



Gambar 1. (a) Mekanisme Vitamin D terhadap sel imun, (b) Efek dari cathelicidin (6).

sehingga melawan infeksi. Selain itu, kekurangan vitamin D berkorelasi langsung dengan cedera fungsi paru-paru dan merupakan salah satu faktor risiko independen terjadinya pneumonia (4).

PENUTUP

Vitamin D berperan penting dalam mempertahankan tubuh dari infeksi termasuk dalam kasus CAP, dimana tingkat kecukupan vitamin D dapat mengurangi kejadian dan tingkat keparahan CAP. Peranan dari Vitamin D ini mampu meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, sehingga pentingnya mengetahui tingkat kecukupan vitamin D ini sebagai target baru yang diperlukan dalam penilaian dan manajemen CAP, untuk memandu pilihan terapi yang lebih baik dan pada akhirnya meningkatkan hasil klinis CAP menjadi lebih baik.

Siska Darmayanti

Rujukan:

- Severiche-Bueno D, Parra-Tanoux D, Reyes L, Waterer G. Hot topics and current controversies in community-acquired pneumonia. *Breathe*. 2019;15(3):216-225.
- Kolditz M, Ewig S: Community-acquired pneumonia in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114: 838-48.
- Remmelts H, van de Garde E, Meijvis S, Peelen E, Damoiseaux J, Grutters J et al. Addition of Vitamin D Status to Prognostic Scores Improves the Prediction of Outcome in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;55(11):1488-1494.
- Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine*. 2019;98:38
- Jovanovich A, Ginde A, Holmen J, Jablonski K, Allyn R, Kendrick J et al. Vitamin D Level and Risk of Community-Acquired Pneumonia and Sepsis. *Nutrients*. 2014;6(6):2196-2205.
- Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17:302-8.

PREDIKSI RISIKO PENYAKIT MATA BERDASARKAN PROFIL GENETIK

PENDAHULUAN

Sejak 25 tahun lalu, terjadi peningkatan yang cukup pesat dalam pengetahuan dan pemahaman penyakit mata mengenai dasar-dasar genetika pada masing-masing penyakit mata. Para ilmuwan telah memetakan banyak gen dan varian yang dapat mempengaruhi penglihatan dan kesehatan mata manusia. Berdasarkan temuan ini, menjadi jelas bahwa prediksi risiko penyakit menggunakan pengujian genetika dapat membantu mengevaluasi kondisi pasien untuk menentukan rencana perawatan dan perawatan lanjutan untuk menghindari komplikasi penglihatan, ataupun mencegah agar penyakit tersebut tidak terjadi. Misalnya, mengetahui riwayat keluarga menjadi penting untuk penyakit mata yang diwariskan karena dapat bermanfaat bagi anggota keluarga yang mungkin memiliki penyakit mata atau kecenderungan yang serupa. Oleh karena itu, mengumpulkan informasi dari pemeriksaan yang rumit bersama dengan penilaian lengkap penyakit medis masa lalu oleh dokter mata diikuti dengan konsultasi dengan ahli genetika dapat membantu membuat peta jalan untuk pengobatan yang tepat dan bermanfaat (1).

PENYAKIT MATA YANG DIPENGARUHI GENETIK

Gangguan pada mata merupakan penyakit kompleks yang melibatkan interaksi antara beberapa gen dengan faktor lingkungan. Seringkali penyakit mata disebabkan karena mutasi pada beberapa jenis gen, contohnya seperti retinoblastoma yang dipengaruhi oleh 32 jenis gen yang terdapat pada 40 lokus berbeda. Penyebab penyakit, mutasi, dan fenotipe dapat

Tabel 1. Gen / varian gen yang terkait dengan penyakit / kelainan mata manusia pada umumnya (1).

No	Disease	Gene/variant	Age of disease or disorder onset (a)
1	AMD	<i>NOS2A, CFH, CF, C2, C3, CFB, HTRA1/LOC, MMP-9, TIMP-3, SLC16A8</i>	Old
2	Cataract	<i>GEMIN4, CYP51A1, RIC1, TAPT1, TAF1A, WDR87, APE1, MIP, Cx50/GJA3 & 8, CRYAA, CRYBB2, PRX, POLR3B, XRCC1, ZNF350, EPHA2, etc.</i>	Old
3	Glaucoma	<i>CALM2, MPP-7, Optineurin, LOX1, CYP1B1, CAV1/2, MYOC, PITX2, FOXC1, PAX6, CYP1B1, LTBP2, etc.</i>	Over 40 except congenital form that can affect an infant
4	Inherited optic neuropathies	<i>Complex I or ND genes, OPA1, RPE65, etc.</i>	Young males
5	Marfan syndrome	<i>FBN1, TGFBR2, MTHFR, MTR, MTRR, etc.</i>	Born with disorder but may not be diagnosed until later in life
6	Myopia	<i>HGF, C-MET, UMODL1, MMP-1/2, PAX6, CBS, MTHFR, IGF-1, UHRF1BP1L, PTPRR, PPFA2, P4HA2, etc.</i>	Typically progresses until about age 20
7	Polypoidal choroidal vasculopathies	<i>C2, C3, CFH, SERPING1, PEDF, ARMS2-HTRA1, FGD6, ABCG1, LOC387715, CETP, etc.</i>	Between ages 50 and 65
8	Retinitis pigmentosa	<i>RPGR, PRPF3, HK1, AGBL5, etc</i>	Between 10 and 30
9	Stargardt's disease	<i>ABCI, ABCA4, CRB1, etc.</i>	Signs may appear in early childhood to middle age
10	Uveal melanoma	<i>PTEN, BAP1, GNAQ, GNA11, DDEF1, SF3B1, E1F1AX, CDKN2A, p14ARF, HERC2/OCA2, etc.</i>	50 to 80

bervariasi berdasarkan etnis dan geografi. Sampai saat ini, lebih dari seratus kandidat gen untuk penyakit mata telah diketahui (Tabel 1) (1,2).

1. Glaukoma

Glaukoma adalah sekelompok gangguan heterogen yang mengakibatkan degenerasi saraf optik, penyakit ini ditandai dengan mengecilnya area pandang mata yang berakhir pada hilangnya penglihatan yang bersifat ireversibel. Usia onset dari penyakit ini bervariasi dan berkisar dari kelahiran (bawaan) hingga setelah usia 40 (onset dewasa), hampir 2% dari total populasi manusia yang berumur 40 tahun ke atas mengalami penyakit ini. Bentuk glaukoma yang umum adalah *primary open-angle glaucoma* (POAG), *exfoliation glaucoma* (XFG), *Primary congenital glaucoma* (PCG) dan *angleclosure glaucoma* (ACG). Glaukoma memiliki substansial komponen genetik yang diwariskan. Locus genetik yang berkontribusi terhadap penyakit ini telah diidentifikasi melalui penerapan *genome wide association studies* (GWAS) dan berbagai teknik genetika statistik. Beberapa gen sudah diketahui berhubungan dengan *adult-onset* POAG seperti *8q22, ABCA1, AFAP1, ATXN2, CAV1, CDKN2B-AS1, FNDC3B, FOXC1, GAS7, GMD5, MYOC, OPTN, PMM2, SIX1/SIX6, TGFBR3, TMCO1, TXNRD2, CYP1B1* dan *WDR46* (2,3).

• MYOC

MYOC adalah gen yang menyandi protein myocilin, protein ini ditemukan dalam struktur mata tertentu yang disebut *mesh trabecular* dan *ciliary body* yang mengatur tekanan di dalam mata (tekanan intraokular). Protein ini juga ditemukan di berbagai jenis otot, mutasi pada gen MYOC menyumbang sekitar 2-4% kasus POAG pada populasi Eropa dan Amerika, selain itu prevalensi mutasi pada gen ini juga ditemukan sekitar 1.1-1.8% pada pasien POAG populasi Cina (2,4).

• CDKN2B-AS1

cyclin dependent kinase inhibitor 2B antisense noncoding RNA (CDKN2B-AS1), gen ini menyandi protein yang berfungsi untuk menginduksi terjadinya apoptosis pada sel saraf sebagai respon dari stres oksidatif, hal ini berkorelasi dengan patofisiologi dari glaukoma dimana pada penderita glaukoma terjadi apoptosis dari sel ganglion retina. Individu dengan mutasi pada gen ini memiliki *vertical cup-to-disc ratio* (VCDR) yang lebih besar dan tekanan intraokular pada mata yang rendah, sehingga meningkatkan risiko POAG (5,6).

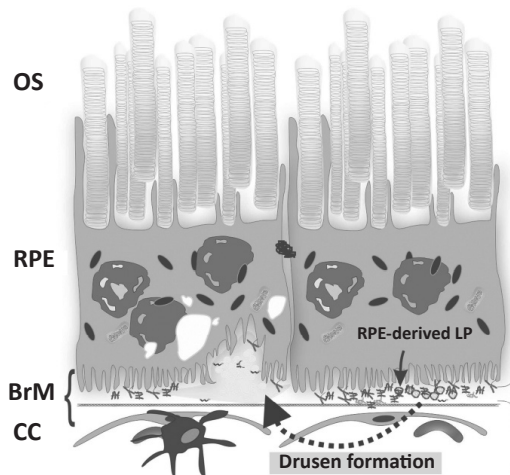
2. Age-related macular degeneration (AMD)

Age-related macular degeneration (AMD) merupakan penyakit kompleks, progresif, dan korektoral degeneratif yang disebabkan karena terjadinya penumpukan lipid dan protein yang disebut *drusen* pada bagian tengah dari retina yang disebut *macula*. Area *macula* berfungsi untuk ketajaman penglihatan dan penglihatan fotopik (pandangan dalam kondisi terang). Terdapat berbagai faktor yang menyebabkan terjadinya AMD, seperti usia, lingkungan, dan genetik. Penelitian mengenai komponen genetik dari AMD sudah banyak dilakukan dibandingkan penyakit mata lainnya, terdapat 2 gen utama yang menyebabkan AMD yaitu *CFH* dan *ARMS2/HTRA1*. Tambahan gen lainnya adalah *COL4A3, PRLR-SPEF2, PILRB-PILRA, KMT2E-SRPK2, TRPM3, MIR6130-RORB, ABCA1, ARHGAP21, RDH5-CD63, ACAD10, CTRB2-CTRB1, TMEM97-VTN, NPLOC4-TSPAN10, CNN2, MMP9, and C20orf85* (2,7).

• CFH

CFH adalah gen yang menyandi protein *complement factor H*. Protein ini berfungsi untuk membantu mengatur respon imun tubuh yang dikenal sebagai sistem komplemen. Sistem komplemen adalah sekelompok protein yang bekerja bersama untuk menghancurkan organisme asing (seperti

bakteri dan virus), memicu respons peradangan, dan menghilangkan sisa-sisa dari sel dan jaringan. Sistem ini harus diatur dengan hati-hati sehingga hanya menargetkan bahan yang tidak diinginkan dan tidak merusak sel-sel sehat tubuh. Faktor komplemen H, bersama-sama dengan beberapa protein terkait, melindungi sel-sel sehat dengan mencegah sistem komplemen diaktifkan ketika tidak diperlukan. Mutasi pada gen ini menyebabkan meningkatnya afinitas dari lipoprotein pada lapisan Bruch (BrM), sehingga terjadi formasi dan akumulasi dari lipoprotein yang akhirnya berujung pada pembentukan *drusen* pada *retinal pigmented epithelium* (RPE) (gambar 1) (7).



Gambar 1. Patobiologi dari AMD (7).

3. Miopia

Penyakit miopia merupakan penyakit mata terbesar di dunia yang mempengaruhi hampir 60% dari total populasi pada negara berkembang. Prevalensi dari penderita miopia semakin meningkat dan biasanya mulai berkembang sejak kecil. Tingkat heretabilitas dari miopia bervariasi tergantung metode pengukuran yang digunakan. Faktor lingkungan juga sangat mempengaruhi seperti lamanya membaca buku, menatap layar, jenis pekerjaan dan tingkat pendidikan. Hasil dari studi GWAS menemukan beberapa varian dan gen yang berkaitan erat dengan miopia, gen tersebut antara lain *HGF*, *C-MET*, *UMODL1*, *MMP-1/2*, *PAX6*, *CBS*, *MTHFR*, *IGF-1*, *UHRF1BP1L*, *PTPRR*, *PPFIA2*, *P4HA2* (1,3).

• PAX6

Gen *PAX6* adalah gen yang memainkan peran penting dalam pembentukan jaringan dan organ selama perkembangan embrionik. Anggota keluarga gen *PAX* juga penting untuk menjaga fungsi normal sel-sel tertentu setelah lahir. Selama perkembangan embrio, protein *PAX6* mengaktifkan gen yang terlibat dalam pembentukan mata, otak, sumsum tulang belakang, dan pankreas. Selain itu, protein *PAX6* mengendalikan banyak aspek perkembangan mata sebelum kelahiran. Setelah lahir, protein *PAX6* kemungkinan mengatur ekspresi berbagai gen dalam banyak struktur mata. Mutasi pada gen ini dapat meningkatkan risiko miopia (8).

PREDIKSI RISIKO

Dengan munculnya studi GWAS, profil genomik dan kecenderungan suatu gen terhadap berkembangnya penyakit dapat dimanfaatkan dalam aplikasi klinis, contohnya untuk memprediksi risiko penyakit. Sebagai penyakit kompleks dengan faktor risiko genetik, penyakit mata dapat diprediksi dan diketahui dengan melakukan pemeriksaan genetik. Informasi genetik yang dikombinasikan dengan gaya hidup beserta dengan pola makan seseorang dapat digunakan untuk memprediksi risiko penyakit dan intervensi pencegahan yang lebih personal bagi setiap individu (9).

PENUTUP

Pemeriksaan genetik untuk memprediksi risiko penyakit mata dapat menjadi salah satu solusi untuk mencegah meningkatnya prevalensi penyakit mata. Dengan pemeriksaan ini intervensi terhadap penyakit dapat lebih personal dan presisi. Informasi mengenai peran genetik terhadap penyakit mata ini diharapkan dapat menambah pengetahuan klinisi mengenai pentingnya melakukan pemeriksaan genetik sehingga insidensi penyakit dapat dicegah sedini mungkin.

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Singh M, Tyagi S. Genes and genetics in eye diseases: a genomic medicine approach for investigating hereditary and inflammatory ocular disorders. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11(1):117-34.
2. Fan B, Tam P, Choy K, Wang D, Lam D, Pang C. Molecular diagnostics of genetic eye diseases. *Clinical Biochemistry*. 2006;39(3):231-9.
3. Igo R, Cooke Bailey J. Genetic risk scores in complex eye disorders. *Genetics and Genomics of Eye Disease*. 2020;:259-75.
4. Joe MK, Sohn S, Hur W, Moon Y, Choi YR, Kee C. Accumulation of mutant myocilins in ER leads to ER stress and potential cytotoxicity in human trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312(3):592-600.
5. Burdon K, Crawford A, Casson R, Hewitt A, Landers J, Danoy P et al. Glaucoma Risk Alleles at *CDKN2B-AS1* Are Associated with Lower Intraocular Pressure, Normal-Tension Glaucoma, and Advanced Glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1539-45.
6. Pasquale L, Loomis S, Kang J, Yaspan B, Abdrabou W, Budenz D et al. *CDKN2B-AS1* Genotype-Glaucoma Feature Correlations in Primary Open-Angle Glaucoma Patients From the United States. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(2):342-53.
7. Toomey C, Johnson L, Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: Bridging genetic associations and pathobiology. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;62:38-57.
8. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Kawase E, Yamada M. Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet*. 2003;72(6):1565-70.
9. Ohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2020

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Anggota Dewan Redaksi

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si.

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada

Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430

Telepon: (021) 3144182 (Hunting)

Fax: (021) 3926675

e-mail: produk@prodia.co.id

website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS