

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 4/2023



KEMAJUAN PEMERIKSAAN GENOMIK DALAM MENINGKATKAN DIAGNOSIS DAN PERAWATAN *INHERITED CARDIOVASCULAR CONDITION*

Matthew Justyn



PENDAHULUAN

Inherited cardiovascular condition (ICC) atau kondisi kardiovaskular yang diwariskan merupakan kelainan genetik yang memengaruhi struktur dan fungsi jantung serta pembuluh darah. Kondisi tersebut disebabkan oleh mutasi atau kelainan pada gen tertentu yang diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya, dengan dampak kematian ICC bervariasi tergantung pada kondisi spesifik dan faktor individu, hal tersebut dapat memiliki implikasi yang signifikan bagi pembawa dan keluarganya di seluruh dunia. Kondisi ini dapat memengaruhi individu dari segala usia, termasuk anak-anak dan dewasa muda. Diagnosis dini dan strategi manajemen yang tepat sangat penting untuk mengurangi dampaknya terhadap kematian. Pemeriksaan

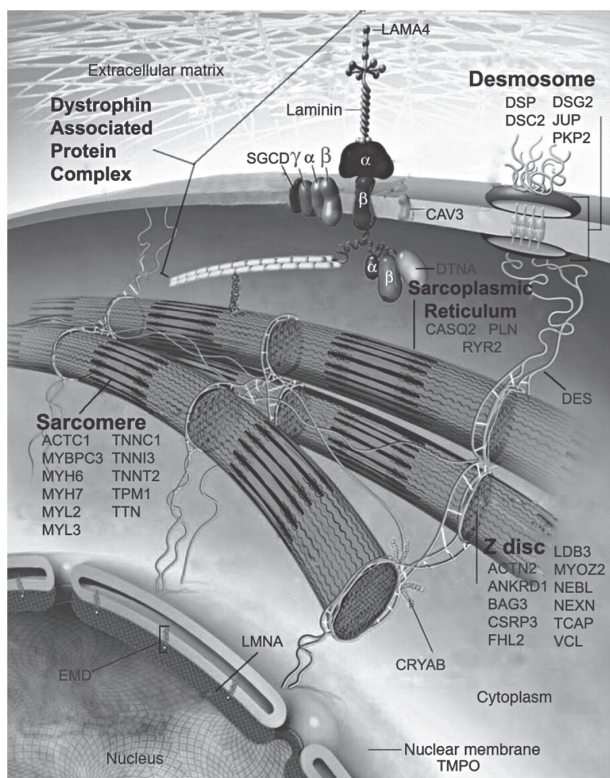
genetik, skrining keluarga, dan evaluasi jantung secara teratur adalah komponen kunci untuk mengidentifikasi individu yang berisiko dan memberikan intervensi yang tepat. Pilihan perawatan dapat mencakup modifikasi gaya hidup, obat-obatan, perangkat implan seperti alat pacu jantung atau defibrillator, dan dalam beberapa kasus, intervensi bedah atau transplantasi jantung. Selain itu, meningkatkan kesadaran yang berkaitan dengan kondisi ICC, pemeriksaan genetik dan perawatan khusus dapat berkontribusi untuk meningkatkan hasil intervensi dan menurunkan angka kematian. Konseling dan pengetahuan genetik untuk pembawa dan keluarga juga dapat berperan penting dalam memahami kondisi, pola pewarisan, dan pilihan manajemen yang tersedia (1,2).

JENIS-JENIS DARI *INHERITED CARDIOVASCULAR CONDITION*

Secara garis besar, kondisi ICC dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu, kardiomiopati herediter, gangguan kelistrikan/*channelopathy*, dan gangguan herediter vaskular (3).

1. Kardiomiopati Herediter

Kardiomiopati Herediter (KH) adalah kontributor terbesar pada prevalensi penderita ICC, kasus dari KH juga terklasifikasi menjadi beberapa jenis yaitu *Dilated Cardiomyopathy* (DCM), *Hypertrophic Cardiomyopathy* (HCM), *Arrhythmogenic Cardiomyopathy* (ACM) dan *Left Ventricular Non-Compaction* (LVNC). Mutasi pada gen yang menyandi protein sarkomer adalah penyebab paling dominan dari herediter kardiomiopati. Manifestasi dari KH kebanyakan disebabkan karena adanya mutasi pada gen penyandi protein-protein yang berperan pada kardiomiosit (Gambar 1) (4).



Gambar 1. Protein serta varian gen yang berperan pada kardiomiopati (4).

• *Hypertrophic Cardiomyopathy* (HCM)

HCM adalah penyakit miokardium yang ditandai dengan hipertrofi asimetris ventrikel kiri atau *left ventricle* (LV) dan gangguan fungsi diastolik. Prevalensi HCM adalah 1 dari 500 populasi umum, dan kejadian kematian jantung mendadak sering terjadi, terutama di kalangan atlet muda. Gambaran histopatologis dari HCM termasuk pembesaran miosit (hipertrofi) dan gangguan myofibrillar, perubahan morfologi jantung yang sering disertai dengan deposisi fibrotik (5,6). Varian patogen dalam gen yang menyandi protein sarkomer, termasuk MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1, MYL3, dan MYL2 berkontribusi paling banyak (hingga 50%) dari varian penyebab penyakit HCM (7,8). Varian penyebab penyakit berkontribusi pada berbagai derajat pada presentasi fenotipik. Misalnya, varian TNNT2 penyebab penyakit dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan risiko kematian jantung mendadak yang tinggi, sedangkan varian pada gen MYBPC3 penyebab penyakit dikaitkan dengan onset penyakit yang tertunda dan hasil yang lebih baik. Stratifikasi risiko berdasarkan gen yang bermutasi memiliki dampak yang positif pada manajemen pasien sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan lebih awal (9).

• *Dilated Cardiomyopathy* (DCM)

DCM ditandai dengan pelebaran *left ventricle* (LV) atau biventrikular dan gangguan kontraksi yang tidak dapat dijelaskan oleh kondisi beban abnormal (misalnya, hipertensi dan penyakit katup jantung) atau penyakit jantung iskemik (10). DCM adalah penyebab umum gagal jantung dan indikasi umum untuk transplantasi jantung. Ada perkiraan prevalensi sekitar 40 kasus per 100.000 orang, dengan perbedaan antara kelompok ras dan usia, dengan kontribusi sebesar 60% penyebab kardiomiopati pada masa kanak-kanak (11,12,13). Etiologi DCM dapat terjadi karena faktor genetik/familial dan juga dari non-genetik. DCM familial disebabkan karena varian gen sarkomer, gangguan neuromuskular (misalnya, distrofi otot Duchenne), dan kelainan mitokondria yang diturunkan, sedangkan DCM non-genetik disebabkan karena obat-obatan (misalnya, obat antineoplastik), dan infeksi (misalnya, miokarditis menular) (14). DCM familial dikaitkan dengan lebih dari 50 gen, yang antaranya menyandi protein sarkomer. Varian patogen yang paling



besar berkontribusi pada DCM hingga 25% adalah pada varian pada gen TTN, sedangkan pada varian gen LMNA dan MYH7 masing-masing berkontribusi 6% dan 4%. Pada DCM ini, pemeriksaan genetik diindikasikan dapat membantu diagnosis DCM dengan hasil diagnostik untuk genotipe yang positif dapat mencapai 25% (15,16). Hal menarik dari etiologi DCM familial, laporan penelitian menunjukkan bahwa adanya tumpang tindih varian genetik penyebab penyakit DCM, dengan persentase sebesar 38% dari 639 pasien DCM memiliki varian kombinasi dengan varian genetik penyebab HCM dan juga penyebab *channelopathy* (17). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa perlunya fenotipe yang tepat dan penelitian tambahan untuk memahami interaksi molekuler DCM dan korelasi genotipe-fenotipe. Pemeriksaan genetik juga memainkan beberapa peran dalam prediksi hasil, dengan beberapa penelitian menunjukkan risiko aritmia ventrikel dan kematian jantung mendadak yang lebih tinggi pada mereka yang menyimpan varian spesifik pada gen LMNA, PLN, RBM20, dan FLNC. Studi observasi lain melaporkan bahwa pasien DCM dengan hasil genotipe-positif memiliki hasil yang lebih buruk dengan peningkatan tingkat kejadian kardiovaskular utama yang merugikan dan gagal jantung stadium akhir dibandingkan pasien genotipe-negatif (18). Di antara pasien DCM genotipe-positif, perjalanan klinis DCM berbeda tergantung pada gen yang terlibat. Penatalaksanaan DCM berfokus pada pengobatan simptomatik dan mencegah kematian mendadak, termasuk penatalaksanaan gagal jantung, komplikasinya, dan implantasi *implantable cardioverter defibrillator* (ICD) (19).

- **Arrhythmic Cardiomyopathy (ACM)**

ACM adalah kardiomiopati familial yang disertai dengan kelainan pada desmosom jantung, yang mengakibatkan pelepasan miosit dan perubahan transduksi sinyal intraseluler (20). Beberapa literatur memperkirakan bahwa kejadian ACM berkisar antara 1/1000 dan 1/5000 individu. Diagnosis ACM memerlukan derajat klinis yang tinggi dengan investigasi yang teliti seperti pencitraan (*transthoracic echocardiography* atau *cardiac magnetic resonance imaging*), karakterisasi jaringan (biopsi endomiokardial), identifikasi kelainan repolarisasi dan depolarisasi (elektrokardiografi), identifikasi aritmia (pemantauan EKG Holter), dan riwayat keluarga (21).

Banyak varian genetik patogen telah dilaporkan untuk ACM, dengan sekitar setengah dari pasien ACM menunjukkan varian patogen dalam satu atau lebih gen yang berkaitan dengan desmosom. Varian patogen pada gen PKP2 adalah varian yang paling banyak ditemukan, diikuti oleh varian patogen pada gen DSP, DSG2, DSC2, dan JUP (22,23). Beberapa pasien ACM membawa varian penyebab penyakit yang juga terlibat dalam ICC lainnya seperti varian pada gen SCN5A, LMNA, dan TTN yang juga terlibat dalam DCM dan *Brugada Syndrome* (BrS). Kasus ACM genotipe-negatif memiliki progresi penyakit yang serupa dengan ACM genotipe-positif. Namun, gen penyebab yang berbeda dikaitkan dengan hasil yang berbeda, bahkan bisa memberikan prognosis yang lebih buruk pada pasien ACM genotipe-positif. Misalnya, varian patogen pada gen PLN dan DSP lebih mungkin terjadi gagal jantung (24).

- **Restrictive Cardiomyopathy (RCM)**

RCM ditandai dengan peningkatan kekakuan dinding LV tanpa peningkatan ketebalan dinding dan sebagian besar gangguan fungsi diastolik dengan fungsi sistolik yang biasanya normal atau hampir normal. RCM lebih jarang ditemukan dibandingkan DCM dan HCM, tetapi prognosis dari RCM cukup buruk dan risiko terhadap komplikasi iskemia yang tinggi dan memiliki tingkat mortalitas yang tinggi. Mayoritas RCM idiopatik disebabkan oleh mutasi genetik yang diidentifikasi pada myosin, protein pengikat myosin C, troponin I dan T, gen tropomyosin dan desmin (25).

2. *Inherited Arrhythmic Disorders/Channelopathy*

Channelopathy di definisikan sebagai sindrom yang disebabkan karena adanya mutasi pada gen yang menyandikan ion channel, subunit dari ion channel, dan protein yang terlibat di dalamnya. Beberapa mutasi pada ion channel memengaruhi natrium (Na), arus ion kalium (K), atau kalsium (Ca). *Channelopathy* terdiri dari beberapa jenis yaitu, *Long QT Syndrome* (LQTS), *Brugada Syndrome* (BrS), dan *Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia* (CPVT).

- **Brugada Syndrome (BrS)**

BrS adalah gangguan aritmia yang ditandai dengan adanya elevasi pada ST-segmen pada pengukuran EKG prekordial kanan dan peningkatan risiko henti jantung mendadak

tanpa adanya kelainan struktural; BrS pertama kali diakui pada tahun 1992 oleh Brugada bersaudara. Pola EKG yang khas dapat muncul secara spontan setelah diprovokasi oleh penghambat saluran natrium seperti ajmaline, procainamide, atau flecainide (26). BrS dapat berpotensi mengancam nyawa, dengan pasien yang mengalami sinkop, kejang, dan pernapasan agonal nokturnal karena takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel dan hal ini dapat menyebabkan henti jantung mendadak. Karena BrS dikaitkan dengan penyakit yang diturunkan, para peneliti telah mempelajari dasar genetiknya. Bukti genetik pertama untuk kondisi ini dilaporkan pada tahun 1998 menunjuk ke gen SCN5A. Berbagai gen saluran Na, Ca, dan K telah terlibat dalam patofisiologi BrS contohnya seperti gen SCN4A, SCN10A, KCNH2, SCN5A, CACNA1C, dan CACNA2D1. BrS adalah penyakit Mendel monogenik dengan pola pewarisan autosomal dominan. Namun, keluarga yang terkena sering menunjukkan penetrasi yang tidak lengkap, hingga 60% tidak memiliki riwayat keluarga. Varian patogen SCN5A berkontribusi terhadap peningkatan keparahan, memungkinkan stratifikasi risiko berbasis genetik (27,28).

- ***Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)***

CPVT adalah kelainan aritmogenik langka yang ditandai dengan *ventricular tachycardia* (VT) dua arah dan polimorfik yang diinduksi adrenergik. VT polimorfik cenderung direproduksi selama latihan, periode emosi yang kuat, atau infus isoproterenol dan dapat menyebabkan sinkop dan SCD pada usia muda tanpa adanya kelainan jantung struktural. Mortalitas CPVT yang tidak diobati diperkirakan lebih dari 31% saat pasien berusia 30 tahun, dan sebesar 58% pada pasien yang tidak menjalani terapi beta-blocker. Korelasi genotipe-fenotipe berkaitan dengan CPVT, dengan sebagian besar membawa varian patogen RYR2 (dominan autosomal) atau CASQ2 (resesif autosomal). Varian penyebab penyakit lainnya di TRDN dan TECRL lebih jarang terlibat. Hayashi dkk. menunjukkan bahwa tingkat kejadian jantung dan mematikan serupa antara 50 proband dan 51 anggota keluarga yang terkena. Temuan ini memberikan bukti kuat untuk pentingnya pemeriksaan kaskade pada proband CPVT yang baru didiagnosis karena kerabat yang

terkena sama-sama berisiko tinggi mengalami kejadian jantung yang merugikan (29,30).

- ***Long QT Syndrome (LQTS)***

LQTS adalah aritmia hereditas yang ditandai dengan interval QT yang berkepanjangan dan timbulnya sinkop atau henti jantung, terkadang LQTS dipicu oleh stres emosional atau fisik. LQTS bisa mematikan, pada pasien simtomatik yang tidak diobati memiliki tingkat kematian yang tinggi sebesar 21% per tahun.

Kematian dapat dikurangi hingga 1% dengan intervensi yang tepat serta tepat waktu yang melibatkan diagnosis formal sejak dini, deteksi, dan manajemen yang tepat. Pemeriksaan genetik dapat dilakukan ketika kecurigaan klinis terhadap LQTS tinggi, dan “skor Schwartz” lebih besar dari atau sama dengan 3,5 pada beberapa hasil EKG. Dengan kemajuan dalam genomik klinis, korelasi fenotipe-genotipe yang kuat membuat analisis genom untuk sindrom ini relatif lebih mudah. LQTS dibagi menjadi 16 sub tipe yang berbeda, dengan masing-masing sub tipe sesuai dengan keterlibatan gen tertentu. Sejauh ini, yang pertama tiga sub tipe (LQT1, LQT2, dan LQT3) berkontribusi paling banyak, dan masing-masing disebabkan oleh varian pada gen KCNQ1, KCNH2, dan SCN5A. Di antaranya, ada beberapa dapat digunakan untuk stratifikasi risiko berdasarkan profil genetik, misalnya, varian pada gen KCNQ1, A341V, menghasilkan 80% individu bergejala, dengan lebih dari 30% mengalami henti jantung mendadak. Sebaliknya, varian patogen terkait dengan frekuensi henti jantung mendadak yang lebih rendah atau kematian adalah mereka dengan varian penyebab penyakit LQT2 (KCNH2) dan LQT3 (SCN5A). Setelah diagnosis LQTS ditetapkan, landasan untuk manajemen pasien simtomatik dimulai dengan terapi beta-blocker dan modifikasi gaya hidup. Pilihan terapi yang berbeda atau tambahan juga bisa dipertimbangkan untuk berbagai sub tipe genetik, termasuk penghambat saluran natrium untuk pasien LQT3 dan Sindrom Andersen-Tawil (LQT7) atau penghambat saluran kalsium untuk sindrom Timothy (LQT8) (31).

- ***Inherited Aortopathies/Vascular Disorders***

Inherited Aortopathies pada umumnya adalah suatu penyakit bawaan yang berhubungan dengan adanya



gangguan atau abnormalitas pada fungsi atau morfologi dari jaringan vaskular. *Inherited aortopathies* sendiri terdiri dari beberapa jenis yaitu, *marfan syndrome* (MFS), *Loeys-Dietz Syndrome*, *Vascular Ehlers Danlos syndrome*, dan *Familial Thoracic Aortic Aneurysm* (32).

- **Marfan Syndrome (MFS)**

MFS adalah kelainan jaringan ikat multisistem autosomal dominan yang terkait dengan varian gen patogen FBN1. Hal ini ditandai dengan aneurisma aorta, diseksi aorta, *ectopia lentis* (dislokasi lensa okuler), dan kelainan tulang yang biasanya melibatkan pertumbuhan berlebih pada tulang sehingga panjang dari tulang itu sendiri jadi tidak proporsional. Hingga 90% MFS disebabkan oleh varian patogen pada gen FBN1. Protein FBN1 adalah struktural besar makromolekul ditemukan dalam matriks ekstraseluler, berperan dalam integritas dan fungsi jaringan ikat terutama di arteri, perikondrium, dan komponen mata (33,34).

STRATEGI KLINIS SAAT INI DALAM MENDIAGNOSIS *INHERITED CARDIOVASCULAR CONDITION*

Mendiagnosis ICC merupakan tahapan yang cukup kompleks dan rumit. Namun, dengan kemajuan dalam bidang genetika dan teknologi diagnostik, strategi klinis saat ini telah meningkatkan kemampuan dalam mendiagnosis ICC secara efektif (Gambar 2) (35). Beberapa hal yang dilakukan saat ini untuk mendiagnosis keadaan ICC meliputi:

1. **Identifikasi Riwayat Keluarga**

Salah satu langkah pertama dalam mendiagnosis ICC adalah mengumpulkan data riwayat keluarga. Informasi tentang anggota keluarga yang menderita penyakit jantung, stroke, atau kondisi kardiovaskular lainnya sangat penting. Mempelajari pola keturunan penyakit dan usia timbulnya gejala dapat memberikan petunjuk awal tentang kemungkinan adanya faktor genetik yang terlibat.

2. **Pemeriksaan Fisik dan Uji Non-Genetik**

Setelah mengumpulkan data riwayat keluarga, pemeriksaan fisik lengkap akan dilakukan untuk

mengidentifikasi tanda-tanda dan gejala yang khas atau tidak khas dari kondisi kardiovaskular. Tes non-genetik seperti EKG, ekokardiogram, pemeriksaan penanda biologis seperti troponin I dan NT-ProBNP dan tes pencitraan seperti CT scan atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) jantung juga dapat membantu dalam penilaian dan pemantauan kondisi kardiovaskular.

3. **Pemeriksaan Genetik yang Komprehensif**

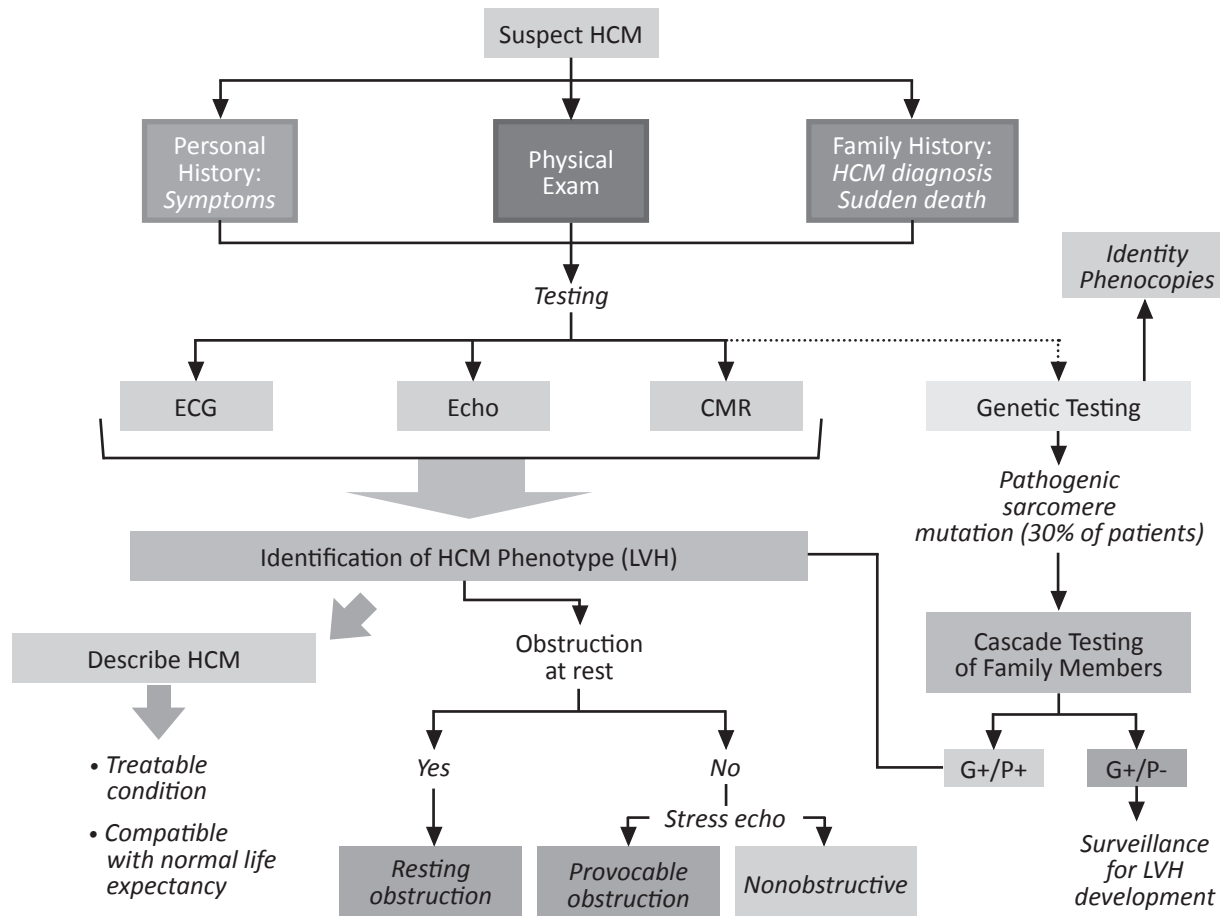
Pemeriksaan genetik yang komprehensif memainkan peran yang semakin penting dalam mendiagnosis ICC secara genetik. Pemeriksaan genetik yang melibatkan sekuensing DNA dan analisis genetik dapat mengidentifikasi mutasi atau variasi genetik yang berhubungan dengan kondisi tersebut. Teknik seperti sekuensing berbasis target dan pemindaian genetik yang luas digunakan untuk mengidentifikasi mutasi pada gen yang terkait dengan penyakit kardiovaskular, seperti gen yang terlibat dalam regulasi tekanan darah atau metabolisme lipid. Hasil pemeriksaan genetik ini memberikan informasi penting tentang risiko individu terhadap ICC dan dapat membantu dalam pengelolaan dan perawatan yang lebih tepat.

4. **Konseling Genetik**

Konseling genetik memainkan peran penting dalam strategi klinis saat ini. Setelah menerima hasil pemeriksaan genetik, individu dan keluarga mereka dapat berkonsultasi dengan ahli genetika yang terlatih untuk memahami implikasi genetik dari hasil tersebut. Konseling genetik memberikan kesempatan bagi individu untuk mempelajari lebih lanjut tentang kondisi yang diwariskan, risiko yang terkait, dan pilihan pengelolaan yang tersedia. Hal ini juga membantu dalam memberikan dukungan emosional dan membantu individu dalam mengambil keputusan yang informasi (36).

GAMBARAN UMUM PENGGUNAAN PEMERIKSAAN GENOMIK DALAM *INHERITED CARDIOVASCULAR CONDITION*

Relevansi antara sekuen genom manusia dan pemahaman berbagai macam penyakit saat ini perlu dipahami dengan baik. Secara khusus, genetika dan teknologi molekuler genetik memiliki dampak besar dalam penelitian penyakit



Gambar 2. Contoh terapi klinis yang dilaksanakan dalam ICC *Hypertrophic Cardiomyopathy* (35).

kardiovaskular. Dalam beberapa tahun terakhir ini, berkat penelitian genetika, telah teridentifikasi beberapa gen terkait penyakit. Penemuan pada penelitian ini memiliki implikasi klinis tidak hanya untuk pasien tetapi juga untuk anggota keluarga pasien. Paradigma klasik dalam menangani pasien dengan tanda dan gejala penyakit telah diubah dengan munculnya genetika, karena sekarang dengan pemeriksaan genomik dapat mengidentifikasi individu yang berisiko (pembawa genetik). Akibatnya, bidang baru telah muncul dalam kardiologi klinis, genetika kardiovaskular, yang harus berurusan dengan tingkat kerumitan baru, bukan dengan pasien tetapi dengan keluarga. Karena risiko penyakit yang diwariskan, keluarga harus didekati dan dipelajari karena penyakit genetik yang dicurigai. Pemeriksaan genomik membantu untuk menemukan etiologi kematian mendadak, dan memungkinkan untuk penerapan tindakan preventif dini untuk mencegah terjadinya kematian jantung mendadak pada keluarga. Oleh karena itu, penelitian klinis penting dalam situasi ini. Ketika alat

klinis belum memadai, penyelidikan genetik dan identifikasi potensi mutasi terkait penyakit mungkin menjadi sangat penting; identifikasi mutasi pada anggota keluarga akan memastikan bahwa individu tersebut juga berisiko terhadap penyakit genetik dan dapat menerima terapi pencegahan (37). Saat ini pemeriksaan genomik terhadap ICC dapat dilakukan dengan teknologi *next generation sequencing* (NGS). Pemeriksaan ini biasanya hadir dalam bentuk panel yang didalamnya akan memeriksakan profil genetik pasien terhadap beberapa jenis penyakit ICC yang di bagi ke dalam 4 kelompok besar yaitu gangguan vaskular yang terdiri dari *Marfan Syndrome*, dan *Familial Aneurysm*; gangguan aritmia yang terdiri dari *Long QT Syndrome*, *Brugada Syndrome*, dan *Short QT Syndrome*; kardiomiopati yang terdiri dari HCM, DCM, ACM, dan *left ventricular non-compaction* (LVNC), dan gangguan lipid seperti *Familial Hypercholesterolemia* (38). Pemeriksaan genetik akan mengidentifikasi mutasi pada susunan basa nukleotida seseorang yang dapat menyebabkan ICC.



Selain itu, pemeriksaan genetik juga dapat digunakan untuk memperjelas diagnosis pada seseorang yang diduga menderita penyakit jantung bawaan, pemeriksaan genetik juga membantu Identifikasi penyebab penyakit jantung dalam sebuah keluarga, serta memprediksi anggota keluarga mana yang berisiko mengembangkan kondisi jantung keluarga.

TUJUAN MENGIDENTIFIKASI *INHERITED CARDIOVASCULAR CONDITION* MENGGUNAKAN PEMERIKSAAN GENETIK

Tujuan pemeriksaan genetik untuk alasan klinis berbeda dengan tujuan penelitian. pemeriksaan genetik untuk tujuan penelitian mungkin dilakukan memberikan wawasan patofisiologis ke dalam entitas penyakit dan mengidentifikasi target terapi potensial, sehingga dapat dilaksanakan potensi berdampak pada perawatan dalam jangka panjang. Sebaliknya, dari prespektif klinis, pemeriksaan genetik harus relevan secara langsung dengan pasien dengan melayani tujuan menegaskan atau memastikan diagnosis, memberikan informasi prognostik, menginformasikan terapeutik pengambilan keputusan, dan/atau membantu keluarga berencana.

1. Memperkuat Diagnosis

Tujuan pemeriksaan genetik dapat bervariasi menurut skenario klinis. Salah satu tujuannya adalah penegakkan diagnosis. Diagnosis yang akurat dapat memungkinkan dokter untuk menjelaskan penyebab dan mekanisme penyakit, memberikan informasi prognostik yang lebih tepat, dan menjelaskan dampaknya terhadap keturunan di masa depan. Konseling genetik sangat penting dalam menyampaikan informasi tersebut.

2. Manajemen yang Tepat

- Mengetahui keterlibatan gangguan non-jantung pada ICC dengan diagnosis yang akurat dapat mengingatkan dokter akan kemungkinan terkait keterlibatan organ non-jantung. Beberapa gangguan seperti Sindrom Down, Sindrom Patau, Sindrom Edward, Sindrom DiGeorge, Sindrom Turner, Sindrom Williams-Beuren, Sindrom Noonan, dan Sindrom Alagille semuanya melibatkan kelainan kardiak [27]. Menetapkan

diagnosis genetik dapat membantu mengarahkan pemeriksaan klinis dan paraklinik serta subspecialisasi rujukan ke semua organ potensial yang terlibat. Gangguan yang tidak dikenali dan interaksi yang tidak diobati antara berbagai patologi organ dapat memperburuk prognosis jantung. Identifikasi sindrom genetik mungkin juga terbukti berguna pada keadaan darurat, bila sering terjadi komplikasi dengan sindrom tertentu terjadi. Penegakkan suatu sindrom memberikan panduan yang lebih pasti untuk tindak lanjut, termasuk penapisan dan penyaringan untuk dilaporkan komplikasi.

- Menentukan terapi yang potensial dan efektif
Pemeriksaan genetik dapat memberikan informasi terkait target pengobatan dan terapi kuratif. Meskipun intervensi jenis ini masih dalam pengembangan, tapi kedepannya informasi genetik dapat menjadi sumber studi untuk memperbaiki penyakit genetik, sehingga progresi penyakit dapat diperlambat dan pola penurunan juga dapat dipetakan.

3. Memberikan Informasi Pola Pewarisan Untuk Mengidentifikasi Risiko Pada Keluarga

Pemeriksaan genetik ICC pada keluarga dapat membantu penyusunan pohon keluarga untuk mengetahui pola pewarisan, serta memprediksi individu yang terpengaruh. Mengetahui pola pewarisan dapat mengurangi risiko kematian mendadak karena adanya gangguan jantung bawaan yang seringkali tidak terdeteksi. Terkadang risiko terhadap gangguan jantung mungkin tidak disadari karena temuan penyakit yang sangat ringan, atau belum melakukan tes yang sesuai. Mengetahui sebanyak mungkin detail adalah hal yang penting karena kematian mendadak dapat disalahartikan, pemeriksaan pola pewarisan genetik pada anggota keluarga diperlukan terutama pada keluarga dengan kerabat yang mengalami kematian mendadak pada usia muda (39).



LIMITASI PEMERIKSAAN GENETIK PADA *INHERITED CARDIOVASCULAR DISEASE*

Pada aplikasinya pemeriksaan genetik juga memiliki beberapa keterbatasan yang perlu di pertimbangkan ketika ingin melakukan pemeriksaan tersebut, beberapa limitasi dari pemeriksaan genomik adalah:

- Memiliki varian gen tidak berarti seseorang pasti akan mengidap penyakit jantung.
- Pemeriksaan genetik juga tidak memberi tahu kapan atau bagaimana individu yang melakukan pemeriksaan akan terpengaruh oleh varian gen patogenik tersebut.
- Individu yang memiliki variasi gen yang sama, namun bisa mendapatkan pengaruh dari variasi tersebut dengan cara yang berbeda (faktor yang berbeda).
- Pemeriksaan genetik mungkin tidak mengidentifikasi semua kemungkinan varian gen yang dapat menyebabkan masalah kesehatan di masa depan.
- Ilmu genetik akan terus bergerak secara dinamis, mungkin saja di masa depan risiko terhadap penyakit jantung dapat berubah seiring dengan penemuan varian-varian gen lain yang berperan dalam penyakit ICC (40).

untuk menginterpretasikan hasil pemeriksaan, baik hasil positif maupun negatif. Permasalahan etika juga menjadi salah satu fokus yang perlu diperhatikan jika pemeriksaan ini dilakukan pada anak-anak. Secara umum, ada dua situasi ekstrim: pertama ketika anak itu menderita penyakit genetik dan tes genetik memasuki jalur untuk mencapai diagnosis (pemeriksaan diagnostik); kedua ketika anak itu tampak sehat tetapi memiliki keluarga dengan penyakit genetik yang bermanifestasi. Persetujuan yang sah untuk pemeriksaan genetik harus diperoleh dari pasien/orang tua atau wali untuk pasien di bawah umur. Mereka harus memadai informasi mengenai rincian, risiko, manfaat, dan alternatif. Selain itu, klinisi serta penyedia pemeriksaan genetik harus menyeimbangkan antara hak orang tua untuk mengetahui informasi yang dapat mengoptimalkan perawatan kesehatan berkelanjutan terhadap anak mereka dengan hak-hak anak untuk memiliki perlindungan terhadap data genetik tersebut sebaik-baiknya. Masalah mendasar tersirat dalam karakteristik penyakit genetik. Dalam skenario ini, integrasi antara data klinis (yaitu usia saat onset dan tingkat keparahan gejala pada kerabat), riwayat keluarga dan hasil genetik dapat mendorong pilihan intervensi yang optimal (41,42).

MASALAH ETIKA DAN PRIVASI DATA DALAM PEMERIKSAAN GENOMIK *INHERITED CARDIOVASCULAR DISEASE*

Ada beberapa aspek pemeriksaan genetik yang dapat menyebabkan dilema etika, beberapa melekat pada karakteristik dari tes tertentu (misalnya keterbatasan terkait informasi genetik dari hasil pemeriksaan dalam memberikan data dalam situasi klinis tertentu) yang melekat pada kondisi/hasil genetik (privasi, biologis identitas, implikasi keluarga, dll). Secara umum, pemeriksaan genetik meningkatkan skrining fenotipik dan pengawasan klinis, dan untuk tujuan klinis apapun harus didukung dengan adanya ketersediaan intervensi, termasuk konseling, perubahan gaya hidup, pengambilan keputusan reproduksi, dan prenatal diagnosis. Saat ini, pasien yang menjalani pemeriksaan genetik dirujuk ke ahli genetika yang memiliki keahlian memadai dalam menentukan waktu yang sesuai untuk melakukan pemeriksaan, menentukan tes khusus yang perlu dilakukan, dan memiliki kemampuan

KEUNTUNGAN DARI PEMERIKSAAN GENOMIK *INHERITED CARDIOVASCULAR DISEASE*

Pemeriksaan genomik ICC memberikan beberapa keuntungan yang seringkali tidak dapat diketahui dan didapatkan dari pemeriksaan jantung lainnya, beberapa keuntungan tersebut adalah:

1. Diagnosis yang Lebih Akurat

Pemeriksaan genomik ICC memungkinkan identifikasi mutasi genetik yang mendasari kondisi kardiovaskular, memastikan diagnosis yang lebih akurat. Hal ini penting untuk menentukan langkah-langkah pengobatan yang tepat dan memberikan informasi prognostik yang lebih baik kepada pasien dan keluarganya.

2. Pengobatan yang Disesuaikan secara Genetik

Pemeriksaan genomik ICC dapat membantu dalam merancang pengobatan yang disesuaikan secara genetik.



Dengan memahami mutasi genetik yang ada, kita dapat mengidentifikasi terapi yang paling efektif dan mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan. Pendekatan ini meningkatkan efektivitas pengobatan dan memaksimalkan hasil klinis bagi pasien.

3. Informasi Prognostik

Pemeriksaan genomik ICC juga memberikan informasi prognostik yang berharga. Dengan mengetahui mutasi genetik yang berkaitan dengan kondisi kardiovaskular, kita dapat memperkirakan risiko komplikasi, perkembangan penyakit, atau kejadian serangan jantung mendatang. Informasi ini membantu dalam perencanaan pengobatan jangka panjang dan pemantauan pasien.

4. Pemantauan Jangka Panjang

Pemeriksaan genomik ICC memungkinkan pemantauan jangka panjang pasien dengan ICC. Dengan memantau mutasi genetik yang ada, kita dapat mendeteksi perubahan yang terjadi seiring waktu dan mengadaptasi pengobatan secara tepat. Pemantauan ini membantu mengelola kondisi secara efektif dan mencegah komplikasi yang mungkin terjadi (43).

INTERPRETASI HASIL PEMERIKSAAN GENOMIK *INHERITED CARDIOVASCULAR DISEASE*

Hasil pemeriksaan genetik bisa menjadi rumit. Meskipun hasilnya dapat dikategorikan sebagai positif, negatif, atau *undetermined*, signifikansi klinis sangat bergantung pada riwayat pribadi dan keluarga pasien, serta variabel adanya gangguan klinis tidak dapat dilupakan saat menginterpretasikan varian yang teridentifikasi.

1. Hasil Positif

Hasil positif pada pemeriksaan genetik menandakan bahwa seseorang teridentifikasi memiliki varian langka yang kompatibel dengan diagnosis yang ada, dan patogenitasnya sudah terdokumentasi dengan baik. Jika tujuannya adalah mendiagnosis atau memastikan penyebab genetik suatu penyakit atau kondisi tertentu, hasil positif akan membantu dalam menentukan pengobatan, manajemen, dan rencana tindak lanjut yang

sesuai. Namun, jika tujuan pemeriksaan genetik adalah untuk mengetahui apakah seseorang membawa varian gen yang dapat menyebabkan penyakit (pemeriksaan presimtomatik dan prediktif), hasil positif tidak selalu mengarah kepada pengembangan risiko penyakit, karena sangat bergantung pada banyak faktor, yang sebagian besar belum diketahui, dan sering kali berbeda tergantung pada jenis penyakit jantung bawaan yang spesifik. Contohnya pada kardiomiopati, hasil positif tidak selalu berarti bahwa seseorang akan mengalami gejala penyakit, seperti adanya mutasi familial pada gen HCM yang meningkatkan risiko untuk mengembangkan penyakit ini suatu saat, tapi hasil positif ini tidak dapat memberikan informasi dengan pasti dalam memprediksi kapan atau seberapa parahnya.

2. Hasil Negatif

Hasil negatif berarti bahwa pasien tidak memiliki varian genetik yang sesuai dengan pemeriksaan, sehingga risiko terhadap penyakit yang diperiksa berdasarkan profil genetik menunjukkan hasil risiko rendah. Tetapi perlu diingat bahwa hasil negatif tidak selalu menunjukkan bahwa penyakit tersebut tidak memiliki faktor genetik. Keakuratan tes genetik dapat bervariasi tergantung pada kondisi yang diuji dan jenis genetik yang diperiksa. Pemeriksaan genetik mungkin tidak selalu mampu mendeteksi semua varian genetik yang dapat menyebabkan penyakit genetik karena ilmu genetika terus berkembang. Oleh karena itu, hasil negatif saat ini mungkin bisa berubah menjadi positif dalam waktu dekat. Di sisi lain, untuk anggota keluarga yang juga dinyatakan tidak membawa perubahan gen yang berbahaya, dapat merasa lebih tenang, dapat meningkatkan kualitas hidup, dan juga merasa lega karena tidak mewariskan perubahan gen tersebut kepada anak-anak mereka (44).

KESIMPULAN

Pemeriksaan genetik terhadap ICC memberikan landasan untuk transisi ke manajemen yang lebih tepat dan individual. Dengan membedakan subkelompok fenotipik, mengidentifikasi mekanisme penyakit, dan memfokuskan perawatan keluarga, diagnosis berbasis gen dapat meningkatkan penatalaksanaan. Integrasi pemeriksaan



genetik yang sukses ke dalam praktik klinis memerlukan pemahaman tentang kompleksitas pemeriksaan dan komunikasi yang efektif mengenai implikasinya kepada pasien dan keluarga.

DAFTAR PUSTAKA

1. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(4).
2. Loong SSE, Gan LH, Lim YC, et al. Genomics in practice - a review of inherited cardiac conditions. *J. transl. genet.* 2023; 7(1): 27-49.
3. Hammond-Haley M, Patel RS, Providência R, Lambiase PD. Exercise restrictions for patients with inherited cardiac conditions: Current guidelines, challenges and limitations. *Int. J. Cardiol.* 2016;209:234-41
4. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited Cardiomyopathies. *J Mol Diagn.* 2013;15(2):158-70.
5. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet.* 2013;381(9862):242-55.
6. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Res.* 2017;121(7):749-70.
7. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(2).
8. Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr opin cardiol.* 2010;25:205-9
9. Mazzarotto F, Olivotto I, Boschi B, et al. Contemporary insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy: toward a new era in clinical testing? *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015473.
10. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:32.
11. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet.* 2017;390(10092):400-14.
12. Puggia I, Merlo M, Barbati G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(7).
13. Mallavarapu A, Taksande A. Dilated cardiomyopathy in children: Early detection and treatment. *Cureus.* 2022
14. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850-8.
15. van Spaendonck-Zwarts KY, van Rijsingen IA, van den Berg MP, et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:628-36.
16. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8:1308-39.
17. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2015;36:1123-35a
18. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:32.
19. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1682-99.
20. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2018;15:1097-107.
21. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010;31:806-14.
22. van Lint FHM, Murray B, Tichnell C, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-associated desmosomal variants are rarely de novo. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12:e002467.
23. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16:e301-72.
24. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015;36:847-55



25. Gallego-Delgado M, Delgado JF, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 3021-3023.
26. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1046-59.
27. Monasky MM, Micaglio E, Locati ET, Pappone C. Evaluating the use of genetics in brugada syndrome risk stratification. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:652027
28. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123:1270-9.
29. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:1044-52.
30. Song J, Luo Y, Jiang Y, He J. Advances in the molecular genetics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Front Pharmacol*. 2021;12:718208
31. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:868-77.
32. Goyal A, Keramati AR, Czarny MJ, Resar JR, Mani A. The genetics of Aortopathies in clinical cardiology. *Clin Med Insights Cardiol*. 2017;11:117954681770978.
33. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016;591:279-91
34. Pisano C. Risk of aortic dissection in patients with ascending aorta aneurysm: A new biological, morphological, and biomechanical network behind the aortic diameter. *Vessel Plus*. 2022;4:33.
35. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Col Cardiol*. 2022;79(4):372-89.
36. Chacko M, Sarma PS, Harikrishnan S, Zachariah G, Jeemon P. Family history of cardiovascular disease and risk of premature coronary heart disease: A matched case-control study. *Wellcome Open Res*. 2020;5:70.
37. Campuzano O, Beltrán-Álvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genet Med*. 2010;12(5):260-7.
38. Cirino, A.L. et al. (2017) "Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease," *JAMA Cardiology*, 2(10): 1153.
39. Chaix MA. Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach. *W J Cardiol*. 2016;8(2):180.
40. Dubovsky SL. The limitations of genetic testing in psychiatry. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2016;85(3):129-35.
41. McGuire AL, Beskow LM. Informed consent in genomics and genetic research. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010;11:361-81.
42. de Vries J, Bull SJ, Doumbo O, et al. Ethical issues in human genomics research in developing countries. *BMC Med Ethics* 2011;12:5.
43. Hynninen Y, Linna M, Vilkkumaa E. Value of genetic testing in the prevention of coronary heart disease events. *PLOS ONE*. 2019;14(1).
44. Girolami F, Frisso G, Benelli M, Crotti L, Iascone M, Mango R, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease. *J Cardiovasc Med*. 2018;19(1):1-11.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 4/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
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

Oktober 2023 - PR0006764