



ISSN 0-853-1773

Jurnal KEDOKTERAN & KESEHATAN

Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

JKK	Th. 38	No. 2	April 2006	ISSN 0-853-1773
-----	--------	-------	------------	-----------------

Penerbit :

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Moehammad Ali Kompleks RSMH Palembang 30126, Indonesia
Telp. 0711-352342, Fax. 0711-373438, email : fkunsri@yahoo.com

Jurnal KEDOKTERAN & KESEHATAN

(DAHULU MAJALAH KEDOKTERAN SRIWIJAYA)

ISSN 0-853-1773

Terakreditasi SK. No.093/D3.4/2000, tanggal, 20 Maret 2000

Terakreditasi Kembali SK. No.342/D3/U/2003, 30 Juni 2003

Penanggung Jawab
dr. Zarkasih Anwar, Sp(K)

Dekan

Pemimpin Umum
dr. Erial Bahar, M.Sc
Pembantu Dekan I

Ketua Penyunting
Prof. dr. Hermansyah, SpPD-KR

Wakil Ketua Penyunting
dr. Irfanuddin Sp.KO

Anggota Penyunting
Prof. dr. H. Azwar Agoes, DAFK, Sp.FK
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
dr. Legiran, M.Kes
dr. Yuwono, M. Biomed
dr. Syaifuddin, M. Biomed
dr. Zen Hafi, M. Biomed
dr. Heriadi Manan, Sp.OG
dr. Irsan Saleh, M. Biomed

Administrasi/Sirkulasi
Masito Meiliani A.Md.
Ishaq Latif

Alamat Redaksi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jln. Dr. Moh. Ali Kompleks RSMH
Palembang Kode Pos-30126
Teip (0711) 352342 : Fax (0711) 373438
E-mail : majalah@fk.unsri.ac.id

Penerbit
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Mitra Bestari / Peer Reviewer

1. Prof. dr. H. Rusdi Ismail, SpA(K)
2. Prof. dr. Robert Siregar, DTM&H, Sp.KK
3. Prof. PM. Chatar, Sp.PK(K)
4. Prof. dr. H. Azwar Agoes, DAFK, Sp.FK
5. Prof. dr. Theresia Toruan, Sp.KK(K)
6. Prof. dr. K.H.M Arsyad, DABK, Sp.And
7. Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, M.MedEd, Sp.OG(K)
8. Prof. dr. Usman Said, Sp.OG(K)
9. Prof. dr. Suroso A.N, SPKK(K)
10. Prof. dr. Ali Ghanie, Sp.PD, KKV
11. Prof. dr. Eddy Mart Salim, Sp.PD-KAI
12. Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park, PhD
13. Prof. Dr. dr. H.M.T Kamaluddin, MSc
14. Prof. dr. Hermansyah, sp.PD-KR
15. dr. Mgs. Roni Saleh, Sp.B
16. dr. Alsen, Sp.B
17. dr. Alwi shahab, Sp. S(K)
18. dr. Syafruddin Yunus Sp.S(K)
19. dr. M. Lawi Yusuf, SpKJ
20. dr. Tan Malaka, MOH, Ph.D
21. dr. RM. Suryadi Tjek Yan, MPH
22. Dr. dr. Fahmi Idris
23. dr. Abla Ghanie, Sp.THT
24. dr. Darma, Sp.M
25. dr. Endang Melati Maas, Sp.An (KC)
26. dr. Ruslan
27. dr. Jalalaiin, Sp.RM
28. dr. Binsar Silalahi, SpF
29. dr. Mesfi Unita, Sp.Pa
30. dr. Wisman Tjuandra, M.Sc
31. dr. Ainul Hayat, Sp.Rad
32. dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
33. dr. Hardi Darmawan, DTM&H. MPH. FR.STM
34. Drs. Kusumo Hariyadi, Apt, MS
35. dr. Nazly Hanim, DaNut, MA
36. dr. Yan Effendi Hasyim, DAHK
37. dr. Riyanto, M.Sc

Artikel Penelitian

1. Profil Wanita Menopause di Palembang
Syakroni Daud Rusydi 1243
2. Peranan Imunomodulator Phyllanti Herba Terhadap Respon Imun Penderita Tuberkulosis
Eryati Darwin, Elfia Sahlan Ben, Reveinal 1247
3. Kadar Hemoglobin Mahasiswa Baru Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara Tahun Ajaran 2003-2004
Jensen Lautan, Ozar Sanuddin, Muhammad 1255
4. Bakteriuri Akibat Kateterisasi Menetap Pada Operasi Ginekologi Berencana
Mahyuddin NS 1259
5. Pemberian Vaksinasi Hepatitis B Intradermal Dosis Rendah Pada Petugas Kesehatan Rumah Sakit Charitas : Satu Tahun Evaluasi
Hardi Darmawan, Suharjo B Cahyono 1264
6. Perbandingan Efektifitas Betaxolol dan Timolol Dalam Menurunkan Tekanan Intraokular Pada Glaukoma Primer Sudut Terbuka
Fidalia ✓ 1268
7. Ulkus Marjolin
Yenny DA, Imran, Nur Riviati, Mediarty 1273
8. Bertielliasis Pada Anak
Zarkasih Anwar, S. Fadillah A, Abbas Merdjani 1277

Tinjauan Pustaka

9. Enzim β -Laktamase Sebagai Penyebab Resistensi Bakteri Batang Gram Negatif *Escherichia Coli* Terhadap Antibiotik Golongan β -Laktam (Amoksisilin)
Efrida Warganegara 1281
10. Tumor Ovarium Borderline
Rizal Sanif 1287
11. Efek Ekstrak Bunga dan Daun Tanaman Kembang Sepatu (*Hibiscus Rosasinensis, L*) Terhadap Kualitas Spermatozoa dan Spermatogenesis Pada Manusia dan Mencit Jantan
R.A Erike Yulianti 1291
12. Pengaruh Monosodium Glutamat (MSG) Terhadap Spermatogenesis Mencit (*Mus Musculus*)
Syarifah 1295
13. Peran Gen MYOC Pada Patogenensis Molekuler Glaukoma Primer Sudut Terbuka
Fidalia 1299
14. Peranan HbA1c Pada Diabetes Mellitus
Wisman 1303

PERAN GEN MYOC PADA PATOGENESIS MOLEKULER GLAUKOMA PRIMER SUDUT TERBUKA

Fidalia

Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Abstract

Glaucoma, a degeneration of the optic nerve fibers, is one of the major distributors to visual field loss and blindness. Primary open angle glaucoma (POAG) is the major type of glaucoma. Onset of the disease can occur at a young age or later in life, but the prevalence increases with age. The causes of POAG are not known, although risk factors include high intraocular pressure (IOP), positive family history, age, and the presence of diabetes and/or hypertension.

The first identified gene with mutations that cause POAG was TIGR/MYOC gene. Most tissues of the eye express TIGR/MYOC protein, including trabecular meshwork, sclera, ciliary body, and retina. The function of TIGR/MYOC is unknown. In fact, it is not necessary for apparently normal eye development or function, and its absence does not cause glaucoma. The mechanism whereby mutations in TIGR/MYOC lead to POAG is also unknown, but the finding that mutant TIGR/MYOC proteins from aggregates that are not secreted suggest that mutant TIGR/MYOC accumulates in trabecular meshwork cells and disturbs normal cellular function, resulting in impaired outflow of aqueous humor. Thus, one hypothesis is that high levels of normal, secreted TIGR/MYOC protein may be a cause of aqueous outflow obstruction, which subsequently increases IOP and causes POAG.

Key words : POAG, Intraocular pressure, mutant Myoc gene, blindness.

Abstrak

Glaukoma merupakan penyakit mata yang diakibatkan degenerasi saraf optik, serta merupakan penyebab utama kebutaan permanen. Glaukoma primer sudut terbuka merupakan salah satu tipe utama glaukoma, yang dapat timbul pada usia muda atau lanjut. Penyebabnya tidak diketahui, faktor resiko yang diketahui saat ini adalah riwayat famili, usia, diabetes mellitus dan hipertensi.

Gen mutasi pertama yang berhasil diidentifikasi adalah gen myoc, protein gen ini dapat ditemukan di trabekular meshwork, sklera, badan siliar dan retina. Gen myoc dikenal juga sebagai gen trabekular meshwork inducible glucocorticoid response (TIGR). Fungsi gen ini dalam keadaan normal tidak diketahui. Namun protein mutan gen myoc ditemukan terakumulasi pada trabekular meshwork menimbulkan gangguan aliran keluar akuos dari sini dapat diduga bahwa protein mutan gen myoc menimbulkan hambatan obstruksi aliran keluar akuos yang mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular yang menyebabkan terjadinya glaukoma primer sudut terbuka.

Kata kunci : Glaukoma primer sudut terbuka, tekanan intraokular, mutasi gen myoc, kebutaan.

Pendahuluan

Glaukoma adalah suatu keadaan pada mata yang ditandai dengan adanya kenaikan tekanan intraokuler (TIO), yang disertai dengan adanya penggaungan diskus optikus dengan defek/gangguan, penyempitan sampai hilangnya lapangan pandang. Sedangkan glaukoma primer sudut terbuka atau *primary open angle glaucoma* (POAG) merupakan kelainan yang bersifat menahun, ditandai dengan adanya peningkatan tekanan intraokuler, pada pemeriksaan gonioskopi tampak sudut terbuka, disertai dengan penurunan fasilitas aliran keluar humor akuos, kelainan pada papil saraf optik dan lapang pandang. Glaukoma sudut terbuka disebut juga glaukoma simpleks, glaukoma simpleks menahun. Bentuk glaukoma ini adalah bentuk yang

paling sering ditemukan, dan presentasinya sekitar 90% dari seluruh glau-koma.¹⁻³

Di Amerika Serikat prevalensi pada populasi umum umur 40 tahun atau lebih berkisar antara 1,3-2,1% dan merupakan penyebab kebutaan utama yang permanen pada orang kulit hitam dan ketiga pada orang kulit putih. Lebih dari 100 juta orang di dunia memiliki tekanan intraokuler yang tinggi dan lebih kurang 2,4 juta berkembang menjadi glaukoma primer sudut terbuka setiap tahunnya. Oleh karena itu, glaukoma merupakan masalah kesehatan umum yang sangat penting.⁴

Pada glaukoma primer sudut terbuka, ada dua hal mendasar dalam patofisiologinya yaitu mekanisme peningkatan tekanan intraokuler dan progresifitas terjadinya *capping* dan *atrofi* saraf optik. Umumnya dapat diterima bahwa peningkatan

tekanan intraokuler pada kebanyakan kasus disebabkan oleh penurunan fasilitas aliran keluar cairan aquos. Banyak peneliti berpendapat bahwa peningkatan hambatan aliran ini terletak antara bilik mata depan sampai ke lumen kanalis schlemm terutama di jaringan *juxtacanicular*. Hambatan dapat juga terjadi pada kanalis schlemm dan sebagian kecil terjadi di intrasklera. Adanya hambatan ini, akibat terjadinya perubahan-perubahan pada trabekuler meshwork.⁵⁻⁷

Secara patologis terlihat adanya gambaran proses degenerasi pada sel trabekuler meshwork dan termasuk didalamnya adalah deposit matriks ekstra seluler dalam trabekuler meshwork dan di bawah endotel dinding kanalis schlemm, dengan konsekuensi adanya hambatan/penurunan aliran keluar (outflow) cairan aquos dan akibatnya akan meningkatkan tekanan intraokuler.⁸⁻⁹

Studi histopatologi baik secara mikroskopis maupun biologi molekuler melalui irisan jaringan trabekular meshwork dapat membantu menjelaskan pengaruh umur, efek sekunder peningkatan TIO. Hal ini terlihat juga pada hasil penelitian melihat pengaruh umur terhadap perubahan trabekuler meshwork pada POAG ternyata sama dengan proses normal akibat usia.¹⁰

Pada jalur peningkatan tekanan intraokuler tampaknya ada pengaruh mutasi gen myoc terhadap jalur remodeling kolagen dan induksi apoptosis.¹¹ Pada jalur atropi papil syaraf optik, selain pengaruh langsung peningkatan tekanan intraokuler dilaporkan juga ada proses imunologis, terbukti ditemukannya berbagai bahan antibodi baik pada trabekuler meshwork, syaraf optik maupun pada plasma darah penderita.^{12,13}

Gen myoc atau trabecular meshwork induced glucocorticoid response (TIGR) merupakan gen mutasi pertama yang dapat diidentifikasi pada glaukoma primer sudut terbuka. Protein mutasi gen myoc diduga terakumulasi pada trabekuler meshwork menimbulkan obstruksi aliran keluar aquos dan mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular.^{14,15}

Faktor-faktor resiko glaukoma sudut terbuka¹⁵⁻¹⁸:

1. Faktor umur

Faktor bertambahnya umur mempunyai peluang lebih besar untuk menderita glaukoma primer sudut terbuka. Prevalensi pada umur sekitar 40 tahun adalah 0,4-0,7% jumlah penduduk, sedangkan pada umur sekitar 70 tahun frekuensinya meningkat menjadi 2-3% dari jumlah penduduk. Dari sini diperkirakan ada kecenderungan faktor mutasi genetik yang mempengaruhi terjadinya glaukoma primer sudut terbuka.

2. Ras

Ras kulit berwarna mempunyai prevalensi glaukoma primer sudut terbuka yang lebih besar

daripada orang kulit putih dan penderita berasal dari oriental. Di Amerika Serikat perbandingan prevalensinya sekitar 2 : 1 untuk ras kulit berwarna. Namun pada populasi lain tampaknya perbandingan tersebut lebih besar lagi. Diperkirakan beratnya kasus glaukoma pada kulit berwarna lebih berbahaya daripada kulit putih. Sedangkan kasus yang menjadi buta pada orang kulit berwarna insidennya 8 kali lebih banyak daripada kulit putih. Disamping itu ditinjau dari hasil pengobatan maupun tindakan pemembedahan, hasilnya lebih baik pada kulit putih daripada kulit berwarna.

3. Penyakit Sistemik

Insiden dari glaukoma sudut terbuka sering kali dihubungkan dengan dua penyakit sistemik, yaitu Diabetes Mellitus dan hipertensi. Sehubungan dengan hal tersebut di atas dilaporkan bahwa glaukoma primer sudut terbuka prevalensinya akan meningkat 3 kali lebih tinggi pada Diabetes Mellitus dibandingkan non Diabetes Mellitus. Sedangkan pada penelitian studi kasus kontrol ditemukan perbedaan resiko relatif antara penderita hipertensi yang diobati dengan tanpa pengobatan hipertensi.

Gen myoc

Gen myoc atau myocilin atau dikenal juga TIGR (trabecular meshwork inducible glucocorticoid) merupakan gen mutasi dari *chromosome/-open angle glaucoma gen* (GLCIA), gen ini dikenal sebagai gen yang bertanggung jawab terhadap kejadian *juvenile primary open angle glaucoma* (JOAC).^{19,20} Pada studi lebih lanjut ternyata gen myoc ini juga terdapat pada penderita dewasa glaukoma sudut terbuka (POAG).^{21,22}

Penamaan TIGR dari gen mutasi GLCIA berasal dari Polansky JR²³ sedangkan Kubota R²⁴ menamakannya myocilin karena protein skuennya mirip dengan protein myosin. Menurut Human Genome Committee untuk glaukoma, menetapkan penamaan mutasi gen GLCIA dengan nama myocilin atau gen myoc, karena itu penamaan TIGR sudah mulai ditinggalkan.²⁵

Gen myoc merupakan protein yang ditemukan pada trabekuler meshwork, selain pada trabekuler meshwork, myoc RNA diexpresikan pada iris, badan siliari, sel retina dan syaraf optic.²⁶

Fungsi gen myoc dalam keadaan normal belum diketahui, namun diduga pada keadaan mutasi fungsi gen mengalami perubahan sebagai contoh teori, mungkin gen myoc pada tingkat trabekuler meshwork menyebabkan hambatan aliran keluar aquos.²⁷

Gen myoc/TIGR bekerja secara spesifik pada mata, tidak mempengaruhi organ lain. Karena itu

gen myoc merupakan bagian integral dari patogenesis molekuler glaukoma sudut terbuka. Korelasi genotip dan fenotip dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Korelasi fenotip dan Genotip²⁶

Gen	Korelasi Fenotip
MYOC	JOAG, GPSB
CYP1B1	Congenital Glaucoma, Peters anomaly
PITX2	Iris hypoplasia, Rieger syndrome, Iridogoniiodysgenesis
PITX3	Anterior segment dysgenesis
VSX1	Anterior segment dysgenesis
FOXC1	Iris hypoplasia, Rieger syndrome, Iridogoniiodysgenesis, Peters anomaly
FOXE3	Anterior segment dysgenesis/ cataracts
PAX6	Aniridia, Foveal hypoplasia, Peters anomaly, Keratitis, Congenital glaucoma

Protein Mutan Gen Myoc dan peningkatan Tekanan Intraokular

Mutasi gen myoc akan meningkatkan plasma kortisol. Peningkatan kortisol akan menimbulkan hidrasi, pembengkakan, obstruksi aliran akuos yang akan menyebabkan peningkatan tekanan intraokular.

- Protein mutan gen myoc akan menyebabkan terjadinya apoptosis Sel trabekuler. Apoptosis akan menyebabkan pelepasan matriks ekstraseluler (glikosaminoglikan) yang akan tertimbun dalam kanalikuli dengan akibat obstruksi cairan keluar akuos.
- Protein mutan gen myoc akan menstimulus TGF β , TGF β akan menstimulus pertumbuhan kolagen (kolagen menebal) yang menyebabkan kanalikuli menyempit dengan akibat aliran keluar akuos terganggu.²⁷

Kerusakan Syaraf Optik

Protein mutan gen myoc dapat menyebabkan kematian sel saraf optik.²⁸ teori lain yaitu tekanan intraokular yang tinggi akibat hambatan aliran akuos tersebut mengakibatkan terganggunya sirkulasi pembuluh darah kecil saraf optik dan terjadilah iskemik yang kemudian diikuti kematian serabut saraf tersebut (atropi). Teori lain mengatakan kematian serabut saraf atau penggaungan saraf optik akibat penekanan langsung pada saraf tersebut.²⁹

Kesimpulan

Adanya mutasi gen myoc mengakibatkan obstruksi aliran keluar akuos yang mengakibatkan tekanan intraokular meningkat, dan kematian sel saraf optik sehingga menimbulkan terjadinya glaukoma primer sudut terbuka.

Daftar Pustaka

1. Foster PJ, et al., The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*; 2002;86:238-46.
2. Quigley HA.. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:389.
3. Rarker MT et al.. Rate of visual fields loss in progressive glaucoma. *Arch Ophthalmol*; 2000;118:481-7.
4. Friedman DS, et al., The prevalence of open-angle glaucoma in the United States-The Eye Disease Prevalence Group. *Arch Ophthalmol* 2004;122:532.
5. Fukuchi I, Ueda J, Abe H, et al., Cell adhesion glycoproteins in the human lamina cribrosa. *Jpn J 2001; Ophthalmol*;45:363-77.
6. Gabel TB and Kaufman LP., aqueous Humor Hydro dynamics. Paul LK, Albert A (eds) in *Physiology of the eye clinical application mosby*, Philadelphia; 2003;237-71.
7. Knepper PA, Goosens W, Palmberg PF. Glycosaminoglycan stratification of the juxtalacular tissue in normal and primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:2414.
8. Umihara J., Nagata S., Nohara M., Localization of elastin in normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest ophthalmol Vis Sci* : 1994;35:486-93.
9. Gonzales AG, et al. Collagen metabolism in human aqueous humor from primary open angle glaucoma. *Arch ophthalmol* : 1995; 113:1319-25.
10. Albon J, et al., Age related change in the non collagenous componen of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *B.J. Ophthalmol* ;2002;843:311-7.
11. Alamouti B, Fubk J., Retinal thickness decreases with age : an OCT study. *Br J ophthalmol* 2003;;87:899-903.
12. Tezel G, Edward DP, Wax MB.. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*;1998;117:917.
13. Yang J., Tezel G., et al., Serum Antibody Agaists Gluthathione Stransferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1273-6.
14. Weih LM, et al, Prevalence and predictors of open-angle glaucoma : results from the visual impairment project. *Ophthalmology* ;2001; 108:1966.
15. Arend O, Remky A, Piange N, et al., Capillary density and retinal diameter measurements and their impact on altered retinal circulation in glaucoma : a digital fluorescein angiographic study. *Br J Ophthalmol* ;2002;86:429-32.
16. Gazzard G, Faster PJ., Intraocular pressure and visual field loss in primary angle closure and primary open angle glaucomas. *Br. J. Ophthalmol* 2003; 87:720-5.

17. Gabelt BT, Gottanka J, Lutjen-Drecoll E, et al., Aqueous humor dynamics and trabecular and anterior ciliary muscle morphologic changes with age in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;2003;44(5):2118-25.
18. Shimizu S. et al.. Age dependent prevalence of mutations at the GLCIA locus in primary open angle glaucoma. *Am J. Ophthalmol* : 2000;130:165-77.
19. Wiggs JL, Del Bono EA, Schuman JS., Hutchinson BT, Walton DS.. Clinical features genetically linked to the juvenile glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. *Ophthalmology*.1995;; 102(12): 1782-9.
20. Lam DS, Lenny JKH, et al.. Truncations in the TIGR gene in individuals with and without primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000.;41:1386-91.
21. Alward WL, et al, Clinical features associated with mutation in the chromosome, open-angle glaucoma gen (GLCIA). *N. England J. med* ;1998;1022-7.
22. Fingert JH.. Evaluation of the myocillin (myoc) glaucoma gen in monkey and human steroid induced ocular hypertension. *Investigated ophthalmology & visual science* ;2001;42:145-52.
23. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, Chen H, Lutjen Drecoll E, Johnson D, et al.. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica*: 1997;211(3): 126-39.
24. Kubota R et al., Novel mutations in the myocilin gene in Japanese glaucoma patients. *Hum Mutat* : 2000;16(3):270.
25. Fingert JH, Ying L, Swiderski RE, Nystuen AM, Arbour NC, Alward WL et al.. Characterization and comparison of the human and mouse GLCIA glaucoma genes. *Genome Res* : 1998;8(4): 377-84.
26. Vincen A, Heon E, Trope G, Genetic testing and a molekuler perspective on glaucoma. In *glaucomas*, Boyd BF (Eds). *Highlights of ophthalmology*. Bogota Columbia, 2002;55-65.
27. Sarfarazi M., Recent advances in moleculer genetics of glaucomas. *Human moleculer genetic* 1997;;6:1667-77.
28. Kim BS et al., Target disruption of the myocillin gene (myoc) suggest that human glaucoma-causing mutations are gain of function. *Molekuler and Cellular biology*; 2001;21: 7707-13.
29. Pena JD et al, transforming Growth factor biso form in human optic nerve heads. *Br. J. Ophthalmol*; 1998;83:209-18.