



TINJAUAN PUSTAKA

DEFEK TRABECULAR MESHWORK OLEH MUTASI GEN CYP1B1 PADA PATOGENESIS GLAUKOMA KONGENITAL PRIMER

Theodora Agverianti¹, Renti Kusumaningrum¹, Emeraldha Theodorus¹, Debby Cinthya¹

Abstrak

Pendahuluan: Glaukoma kongenital primer merupakan jenis glaukoma kongenital yang sering terjadi, dimana insidensinya 1 per 10.000 kelahiran. Sekitar 65% kasus glaukoma kongenital menyerang laki-laki. Glaukoma kongenital berhubungan dengan gen autosom resesif.

Pembahasan: Glaukoma kongenital adalah glaukoma yang terjadi pada bayi atau anak-anak yang terjadi akibat adanya gangguan bawaan hambatan aliran aqueous humor. Kondisi ini biasanya progresif dan bilateral yang berpotensi merusak saraf optic. Gejala dini yang dapat terjadi yaitu epifora, yang kemudian diikuti oleh fotofobia dan pembesaran bola mata atau *buphthalmos*. Pemeriksaan fisik terpenting yang harus dilakukan adalah pemeriksaan tekanan intraokular, pemeriksaan visus yang dapat dilakukan dengan cara *fix-and-follow* method, dan pemeriksaan funduskopi. Penyebab tersering glaukoma kongenital adalah terjadinya mutasi pada gen CYP1B1. Gen CYP1B1 berperan dalam pembuatan beberapa morfogen yang berperan penting dalam pengembangan *trabecular meshwork* dan komponen lainnya dalam sekresi aqueous humor. Kelainan struktural yang disebabkan oleh mutasi gen ini dapat menghambat drainase cairan yang mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular. Mekanisme lain yang dilaporkan, yaitu mutasi CYP1B1 dapat menimbulkan defek pada *neural crest*.

Simpulan: Mutasi gen CYP1B1 berperan dalam patofisiologi glaukoma kongenital.

Kata kunci: gen CYP1B1, glaukoma, kongenital, mutasi

Abstract

Introduction: Primary congenital glaucoma is type of congenital glaucoma that often occurs. The incidence of congenital glaucoma is 1 per 10.000 births. About 65% cases of congenital glaucoma affect men. Congenital glaucoma is associated with an autosomal recessive gene.

Discussion: Congenital glaucoma is glaucoma that occurs in infants or children that occurs due to congenital disorders of aqueous humor flow. This condition is usually progressive and bilateral which has the potential to damage the optic nerve. Early symptoms that can occur are epiphora, which is then followed by photophobia and enlargement of the eyeball or *buphthalmos*. The most important physical examination that must be done is intraocular pressure examination, visual examination which can be done by *fix-and-follow* method, and funduscopic examination. The most common cause of congenital glaucoma is a mutation in the CYP1B1 gene. The CYP1B1 gene plays a role in the production of several morphogens that play an important role in the development of *trabecular meshwork* and other components in aqueous humor secretion. Structural abnormalities caused by mutations in this gene can inhibit fluid drainage resulting in increased intraocular pressure. Another mechanism reported was the CYP1B1 mutation can cause defects in the *neural crest*.

Conclusion: CYP1B1 gene mutation plays role in the pathophysiology of congenital glaucoma.

Keywords: congenital, CYP1B1 gene, glaucoma, mutation

Pendahuluan

Glaukoma kongenital primer merujuk pada glaukoma yang terjadi dalam tiga tahun pertama kehidupan yang disebabkan oleh trabekulodisgenesis, berupa defek pada perkembangan anyaman trabekular dan sudut bilik mata depan yang tidak diketahui penyebabnya. Glaukoma kongenital primer ditandai dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO), ruptur membran *Descemet (Haab Striae)* dan *buphthalmos* dengan pelebaran kornea.^{1,2} Pada bentuk yang lebih parah dapat terjadi kerusakan nervus optikus yang bila dibiarkan menyebabkan kebutaan permanen.³

Angka kejadian glaukoma kongenital primer sangat bervariasi, mulai dari insidensi tertinggi terdapat pada populasi di Slovakia dengan angka 1:1.250. Insidensi terendah terdapat pada populasi negara barat yang mencapai 1:10.000. Glaukoma kongenital primer menyumbang persentase sebesar 26-29% sebagai penyebab kebutaan di Mesir.³

Kejadian glaukoma kongenital primer banyak dihubungkan dengan mutasi pada gen. Penelitian menyebutkan glaukoma kongenital primer salah satunya berhubungan dengan mutasi pada tiga gen, yaitu *cytochrome P450* subfamili I polipeptida I

(CYP1B1), *latent transforming growth factor β binding protein 2* (LTBP2) dan *myocilin* (MYOC).³⁻⁵

Mutasi CYP1B1 yang berada pada kromosom 2p21-22 (lokus GLC3A) merupakan penyebab paling umum glaukoma kongenital primer di seluruh dunia yaitu mencapai 75,9%. Mutasi pada gen ini diturunkan secara resesif autosomal. Selain itu, mutasi MYOC pada lokus 1q23 dapat saling berhubungan dengan mutasi CYP1B1 dalam patogenesis glaukoma kongenital primer melalui respon protein terhadap myocilin atau *trabecular meshwork-induced glucocorticoid*.³⁻⁵ Efek mutasi pada CYP1B1 terhadap aliran *aqueous humor* belum dapat dijelaskan secara rinci. Namun, perkembangan studi yang berhubungan mampu membantu penentuan prognosis, pemantauan terapi dan konseling terkait genetik.⁶

Isi

Glaukoma adalah sekumpulan sindrom yang ditandai dengan neuropati optikus yang berhubungan dengan defek lapang pandang irreversibel.⁷ Glaukoma yang terjadi pada anak umumnya merupakan jenis glaukoma kongenital, yaitu glaukoma yang terjadi akibat abnormalitas pembentukan atau perkembangan mata pada bayi

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

baru lahir. Glaukoma kongenital dibagi menjadi tiga klasifikasi, yaitu: 1) Glaukoma kongenital primer atau *isolated trabeculodysgenesis* sebagai bentuk paling umum; 2) Glaukoma kongenital sekunder akibat penyakit okular seperti *dysgenesis* bilik mata depan, glaukoma afakia, dan glaukoma uveitis; dan 3) Glaukoma kongenital sekunder akibat penyakit sistemik seperti akibat penyakit metabolik, kromosom, dan gangguan jaringan ikat.⁸

Glaukoma kongenital primer ditandai dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO), pembesaran bola mata (*bupthalmos*), edema dan adanya opasitas pada kornea yang disertai dengan rupturnya membran *descement* (*striae* Haab), penipisan (*thinning*) sklera anterior dan atrofi iris, kedalaman abnormal pada bilik mata depan, dan adanya atrofi optikus glaukomatosa secara progresif dengan kondisi normal pada segmen posterior lainnya. Pasien umumnya juga mengeluhkan adanya gejala fotofobia, blefarospasme, dan mata berair. Diagnosis ditegakkan dengan kriteria klinis berupa:^{9,10}

1. Peningkatan tekanan intraokular pada bayi sebelum usia 1 tahun,
2. Pembesaran bola mata (*bupthalmos*)
3. Peningkatan diameter kornea >13 mm
4. Kornea keruh
5. Rupturnya membran *descement*
6. Kedalaman abnormal pada bilik mata depan

Pada pasien glaukoma kongenital primer diketahui terjadi mutasi gen CYP1B1 dan menjadi penyebab dominan terjadinya glaukoma pada anak. Gen CYP1B1 merupakan gen autosom resesif yang berada di kromosom 2p21. Selain gen *CYP1B1*, mutasi *MYOC* juga ditemui terjadi pada glaukoma kongenital. Struktur sudut bilik mata berasal dari sel *neural crest*, kemungkinan adanya defek pada sel *neural crest* juga dapat menimbulkan terjadi glaukoma kongenital primer.¹¹

Pemeriksaan komprehensif diperlukan untuk menegakkan diagnosis glaukoma pada anak. Diperlukan pemeriksaan refraksi, pemeriksaan funduskopi, pemeriksaan TIO, dan gonioskopi. Lakukan pemeriksaan "*fix and follow*" untuk mengetahui adanya nistagmus. Pemeriksaan kornea meliputi tingkat kekeruhan, diameter, dan adanya *striae* Haab. Pada pemeriksaan dengan funduskopi periksa nervus optikus, jika rasio *cup-to-disc* >0,3 mm, bentuk asimetris, serta adanya *cupping* menjadi tanda sugestif terjadinya glaukoma. Pemeriksaan dini dapat mencegah tingkat keparahan penyakit pasien karna pada tahun pertama kehidupan anak jaringan ikat relatif masih elastis. Pemeriksaan TIO dengan tonometri dilakukan saat bayi dalam keadaan tenang dan hasil >20 mmHg meningkatkan kecurigaan terjadinya glaukoma. Pemeriksaan gonioskopi pada glaukoma kongenital primer terlihat iris berada masuk ke arah anterior menuju *trabecular meshwork* sehingga iris terlihat mendarat dengan gambaran *Loch Ness Monster phenomenon*.¹²

Penegakan diagnosis dan tatalaksana yang tepat dan cepat dapat menurunkan tingkat keparahan penyakit dan meningkatkan perkembangan penglihatan pasien. Pengobatan beta bloker selektif dan *carbonic anhidrase* dengan sediaan topikal dan dosis lebih rendah dari dosis dewasa dapat diberikan pada pasien anak akan tetapi pengobatan medis hanya dapat mengurangi kekeruhan kornea agar dapat dilakukan pemeriksaan dan persiapan operasi. Tatalaksana lini pertama

pada glaukoma kongenital adalah pembedahan. Pembedahan gonitomi dan trabekulektomi dapat dijadikan pilihan yang dilakukan berdasarkan kekeruhan visualisasi sudut mata.¹³

Gen CYP1B1 menampung lebih dari 70 mutasi pada glaukoma kongenital primer di antara berbagai kelompok etnis. Sitokrom P450 (CYP450) adalah superfamili dari protein heme. Protein sitokrom P450 memiliki massa rata-rata sekitar 50 kDa. Protein ini sebagian besar terikat membran, bertempat di membran reticular endoplasma atau membran mitokondria bagian dalam dengan beberapa bentuk larut yang ditemukan pada bakteri.¹⁴

Sitokrom P450 1B1 (CYP1B1) adalah satu-satunya anggota dalam subfamili CYP1B, yang memiliki 40% homologi dengan dua anggota subfamili CYP1A (CYP1A1 dan CYP1A2). Gen CYP1B1 memiliki aktivitas katalitik tertinggi pada beberapa hidrokarbon aromatik polisiklik yang merupakan penginduksi terkuat dari tumor mammariae dalam kanker paru. Selain itu, CYP1B1 juga terlibat dalam metabolisme steroid endogen seperti estradiol 17 β .¹⁴

Protein CYP1B1 diekspresikan dalam jaringan okular manusia seperti kornea, badan siliaris, iris dan retina. Namun, tidak terdapat ekspresi yang teridentifikasi pada *trabecular meshwork*. Ekspresi CYP1B1 lebih meningkat pada mata janin dibandingkan dengan mata orang dewasa. Hal ini, menunjukkan CYP1B1 dapat memainkan peran penting dalam perkembangan dan maturitas jaringan mata.¹⁴

Mutasi CYP1B1 tetap menjadi penyebab genetik paling umum yang dapat diidentifikasi pada glaukoma kongenital primer. Glaukoma kongenital primer terjadi karena adanya disgenesis trabekular *meshwork* yang mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular dan perubahan okular seperti *bupthalmos* dan *corneal haze*. Estimasi penetrasi untuk semua varian mutasi CYP1B1 digabungkan adalah 85,5%. Varian mutasi CYP1B1 paling umum adalah c.182G>A (p.G61E) dan penetrasinya 87,7% diikuti oleh c.1405C>T (p.R469W) dengan 93% penetrasi, diikuti oleh c.434_443del10 (p.Arg145Profs*4) dengan penetrasi 100%.¹⁵

Dalam penelitian yang telah dilakukan pada beberapa sampel dengan *primary open glaucoma* untuk melihat keadaan *trabecular meshwork* menggunakan mikroskop elektron didapatkan hasil bahwa terdapat banyak tumpukan jaringan fibrokollagen dan tumpukan serat-serat sel endotelial yang biasanya jarang ditemukan yang kemudian menjadi penanda terjadinya nekrosis dan apoptosis pada *trabecular meshwork*. Selain itu, didapatkan temuan lain berupa beberapa sampel tidak memiliki *Schlemm's canal* dan terdeteksi adanya granula pigmen fagosit pada sel endotel trabekular yang mengindikasikan adanya aktivitas fagosit yang cukup tinggi. Pada penelitian juga terdeteksi beberapa protein terkait *primary open angle glaucoma*, diantaranya interleukin 7 (IL7), *macrophage inflammatory protein* (MIPs), dan *soluble tumor necrosis factor receptor 1* (sTNFR1).¹⁶

Hasil penelitian memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai hubungan CYP1B1 dengan patogenesis glaukoma kongenital primer. Mutasi pada CYP1B1 merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara resesif autosomal dan mengakibatkan kelainan pada segmen anterior mata. Sebuah penelitian menghubungkan mutasi CYP1B1

dengan derajat keparahan penyakit. Hasil menyebutkan walaupun mutasi yang terjadi sama, namun memiliki fenotipe berbeda terhadap derajat keparahan penyakit serta onset usia pertama kali kelainan timbul.¹⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Khafagy dkk pada 29 pasien glaukoma kongenital primer ditemukan bahwa pasien dengan mutasi CYP1B1 lebih mungkin untuk gagal prosedur awal bedah lebih cepat dari pada pasien tanpa mutasi. Sehingga, CYP1B1 dapat dianggap sebagai faktor prognostik untuk hasil terapi. Pasien dengan mutasi CYP1B1 lebih cenderung memiliki *survival time* yang lebih rendah dibandingkan pasien lain. Hal ini dikarenakan, pasien dengan mutasi CYP1B1 memiliki anatomi area limbus korneoskleral yang terdistorsi, sehingga sulit mengidentifikasi kanal Schlemm dan adanya peningkatan resistensi terhadap penyisipan *trabeculotome* ke dalam kanal.¹⁸

CYP1B1 terlibat dalam pembentukan beberapa morfogen yang berperan penting dalam pengembangan *trabecular meshwork* dan komponen lainnya dalam sistem aliran keluar dengan mengatur ekspresi gen spasial dan temporal yang mengendalikan perkembangan sudut bilik anterior. Karenanya, mutasi pada CYP1B1 dapat mengakibatkan tidak adanya morfogen, yang pada akhirnya mengubah ekspresi gen. Sebagai alternatif, CYP1B1 menghilangkan beberapa morfogen aktif dan mencegah kapasitas sinyalnya agar tidak menyebar di luar sel-sel spesifik tempat CYP1B1 harus bertindak. Oleh karena itu, mutasi pada CYP1B1 dapat mengakibatkan akumulasi metabolit ini menghasilkan efek toksik, yaitu *reactive oxygen species* (ROS), yang pada akhirnya dapat menyebabkan berhentinya pertumbuhan dan diferensiasi jaringan *trabecular meshwork* serta berkurangnya produksi periostin yang berfungsi sebagai penyokong struktural jaringan *trabecular meshwork*.^{14,17}

Penelitian dilakukan oleh Chouiter dan Nadifi pada tahun 2017, untuk menilai mutasi CYP1B1 pada 1.220 pasien dengan glaucoma kongenital primer dan diidentifikasi ada pada 41,6% dari mereka. Menurut penelitian, 99 mutasi termasuk 60 mutasi novel ditemukan. Perbedaan tidak signifikan dalam rasio jenis kelamin. Ulasan saat ini menunjukkan bahwa kekerabatan memainkan peran penting dalam patogenesis dan transmisi glaucoma kongenital primer. Mutasi CYP1B1 sebagian besar ditemukan di Timur Tengah dan Maghreb dengan tingkat masing-masing 64,8% dan 54,4%, diikuti oleh Eropa (34,7%), Asia (21,3%), dan Amerika Serikat (14,9%).¹⁹

Gen CYP1B1 adalah gen pertama yang dideskripsikan bermutasi pada pasien dengan glaucoma kongenital primer. Hal ini dilaporkan pada berbagai populasi manusia dari berbagai latar belakang etnis dan lokasi geografis, mencapai 40-50% populasi di Turki, Brazil dan Prancil dan hampir 100% di Roma, Slovakia, dan Saudi. Walaupun, jalur biokimia dimana CYP1B1 menyebabkan glaukoma tetap tidak jelas, telah dihipotesiskan bahwa protein CYP1B1 berperan dalam meregulasi sekresi cairan intraokular. Kelainan struktural yang disebabkan oleh mutasi gen ini dapat menghambat drainase cairan

yang mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular.²⁰

Simpulan

Glaukoma adalah sindrom neuropati optikus disertai defek lapang pandang. Glaukoma kongenital primer terjadi dalam tiga tahun pertama kehidupan. Pada keadaan dengan glaukoma kongenital primer, tanda yang muncul adalah peningkatan tekanan intraokular (TIO), *bupthalmos*, edema dan adanya opasitas pada kornea yang disertai dengan ruptur membran *descement* (striae Haab), penipisan sklera anterior dan atrofi iris, kedalaman abnormal pada bilik mata depan serta adanya atrofi optikus glaukomatosa. Umumnya gejala yang timbul berupa fotofobia, blefarospasme, dan mata berair.

Kejadian glaukoma kongenital berhubungan dengan mutasi pada gen CYP1B1 yang merupakan salah satu subfamili CYP1B yang diekspresikan dalam jaringan okular manusia seperti kornea, badan siliaris, iris dan retina. Mutasi pada gen CYP1B1 menyebabkan defek pada anyaman trabekular dan sudut bilik mata depan.

Daftar Pustaka

1. Badeeb OM, Michael S, Koenekoop RK, Hollander AI, Hedrawi MT. CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Medical Genetics*. 2014; 15(109):1-5.
2. Talebi F, Mardasi FG, Asl JM, Lashgari. Mutational spectrum of the CYP1B1 gene in Iranian primary congenital glaucoma family. *Can J Ophthalmol*. 2018; 53(3):87-8.
3. Analysis Fassad MR, Amin AK, Morsy HA, Issa NM, Bayoumi NH, El Shafei SA et al. CYP1B1 and myocilin gene mutations in Egyptian patients with primary congenital glaucoma. *Egypt J Med Hum Genet*. 2016; 7(3):1-7.
4. Yu-Wan-Mai C, Arno G, Brookes J, Feijoo JG, Khaw PT, Moosajee M. Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. *European Journal of Human Genetics*. 2018; 26(1): 1713-18.
5. Abu Amero KK, Osman EA, Mousa A, Wheeler J, Whigham B, Allingham RR, et al. Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol Vis*. 2011; 17:2911-9.
6. Garcia-Anton MT, Salazar JJ, de Hoz R, Rojas B, Ramirez AI, Trivino A, et al. Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma. *Plos ONE*. 2017; 12(4):1-26.
7. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-77.
8. Daniel A, Michael FC. Fetal and neonatal secrets. USA: Mosby; 2014.
9. Okorie AY, Madu AA. Diagnosis and Treatment of primary congenital glaukoma [internet]. USA: American Academy of Ophthalmology; 2019 [disitasi tanggal 12 Oktober 2019]. Tersedia dari: <https://www.aaopt.org/eyenet/article/diagnosis-treatment-of-primary-congenital-glaukoma>

10. Mandal AK, Chakrabarti D. Update on congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2011; 59(1):148-57.
11. Owen MS, Emmanuelle S, Francesca P, Andrew D, James EHS, Deepa T, et al. Prevalence of FOXC1 Variants in Individuals with a suspected diagnosis of primary congenital glaucoma. *JAMA Ophthalmology.* 2019; 1-8.
12. Yu Chan JY, Choy BNK, Alex LK Ng, Shum JWH. Review on the management of primary congenital glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2015; 9(3):92-9.
13. Chang TC, Cavuoto KM. Surgical management in primary congenital glaucoma: Four Debates. *Journal of Ophthalmology* [internet]; 2013 [disitasi tanggal 12 Oktober 2019]. Tersedia dari: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2013/612708/cta/>
14. Kaur K, Mandal AK, Chakrabarti S. Primary congenital glaucoma and the involvement of CYP1B1. *Middle East African Journal of Ophthalmology.* 2011; 18(1):7-16.
15. Alsaif HS, Khan AO, Patel N, Alkuraya H, Hashem M, Abdulwahab F, et al. Congenital glaucoma and CYP1B1: an old story revisited. *Hum Genet.* 2019;138:1043-49.
16. Micera A, Quaranta L, Esposito G, Floriani I, Pocobelli A, Sacca SC, et al. Differential protein expression profiles in glaucomatous trabecular meshwork: an evaluation study on a small primary open angle glaucoma population. *Adv Ther.* 2016; 33:252-67.
17. Cascella R, Strafella C, Germani C, Novelli G, Ricci F, Zampatti S, et al. The genetics and the genomics of primary congenital glaucoma. *BioMed Res Int.* 2015; 2015:1-7.
18. Khafagy MM, El-Guendy N, Tantawy MA, Eldaly M, Elhilali HM, Wahab AHA. Novel CYP1B1 mutations and a possible prognostic use for surgical management of congenital glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2019; 12(4):607-14.
19. Chouiter L, Nadifi S. Analysis of CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *J Pediatr Genet.* 2017;6(4):205-14.
20. Hadrami M, et al. Mutation profile of glaucoma candidate genes in Mauritanian families with primary congenital glaucoma. *Mol Vis.* 2019; 25:373-81.