

Analisis Polimorfisme Gen MYOC pada Penderita Glaukoma Sudut Terbuka Primer Ras Melayu di Palembang

(Analysis of MYOC Gene Polymorphism among Malay Race Patients with Primary Open Angle Glaucoma in Palembang)

Fidalia* , Wisnujono Soewono**, Soetjipto**, FM. Judajana**

ABSTRACT

Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide, recorded more than 67 million people, almost 2% of the global population older than 40 years. Primary Open Angle Glaucoma (POAG) is the most common type of glaucoma. In Indonesia, glaucoma is the second cause of blindness after cataract. Defects in the myocilin gene (MYOC) have been shown to be associated with POAG. There is no reported about analysis of MYOC gene polymorphism in relation to occurrence of POAG in Malay race especially from Malay race in Palembang. The purpose of this study was to analyze polymorphism of MYOC gene among POAG Malay race patients in Palembang. Study design of this research is observational analytic comparative study type using cross sectional design. Analyze polymorphism of MYOC gene was done by restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique using restriction enzyme Ava1 and confirmation sequencing, among 50 unrelated POAG compared with 50 non POAG Malay race in Dr. Moch. Hoesin Hospital Palembang. There were significant difference genotype and allele MYOC gene polymorphism in exon 1 and exon 3 between unrelated POAG patients and non POAG patients ($p < 0.001$). This study suggested that there were relationship between MYOC gene polymorphism and occurrence of POAG Malay race patients in Palembang.

Key words: POAG; MYOC Gene Polymorphism, Malay race in Palembang

PENDAHULUAN

Glaukoma adalah suatu neuropati optik glaukomatosa ditandai oleh degenerasi progresif syaraf optik yang disertai kehilangan lapangan pandangan yang karakteristik dan biasanya berhubungan dengan peningkatan Tekanan Intra Okuler (**Foster et al., 2002; Skuta et al., 2008**). Penyakit ini mengenai 67 juta penduduk dunia dan lebih kurang 10% atau 6,6 juta orang diduga menjadi buta. Glaukoma merupakan penyebab kebutaan nomor dua setelah katarak (**Nelson et al., 2003; Oliver et al., 2002, Quigley, 1996**).

Glaukoma sudut terbuka primer atau *Primary Open Angle Glaucoma* (POAG) merupakan jenis glaukoma yang paling sering ditemukan, diperkirakan hampir 50% dari semua kasus glaukoma. Prevalensi POAG bervariasi diantara beberapa ras dan kelompok etnik (**Mukesh et al., 2002; Weith, 2001**). Di Amerika Serikat prevalensi POAG pada populasi umur > 40 tahun berkisar antara 1–2% dan merupakan penyebab kebutaan utama yang permanen pada orang kulit hitam dan ketiga pada orang kulit putih.

Prevalensi POAG populasi Asia tidak jauh berbeda, yaitu penduduk Cina 2,4% dan India 1,7% (**Friedman et al., 2004; Quigley et al., 2001**). Di Indonesia prevalensi POAG belum pasti datanya, namun dari angka kebutaan sebesar 1.5%, sebanyak 20% penyebabnya adalah glaukoma, dan ini merupakan penyebab kebutaan kedua setelah katarak (**Depkes RI, 1997**).

Patofisiologi POAG sampai saat ini belum jelas, namun didapatkan beberapa faktor resiko terkait dengan penyakit ini, contohnya TIO, umur, riwayat keluarga glaukoma, miopia, ketebalan kornea sentral serta penyakit sistemis seperti Diabetes Mellitus dan Hipertensi (**Skuta et al., 2008**). Peningkatan TIO merupakan faktor resiko yang terbanyak menyebabkan terjadinya POAG. Peningkatan TIO diduga 80% disebabkan oleh terjadinya hambatan aliran keluar cairan akuos melalui *trabecular meshwork*. Selain itu terjadi juga gangguan sirkulasi darah ke papil syaraf optik yang menyebabkan iskemik. Keadaan ini akan mengakibatkan kerusakan syaraf optik atau neuropati.

* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penemuan ini menunjukkan bahwa terdapat beberapa hal yang timbul pada kejadian POAG yaitu perubahan pada *trabecular meshwork* yang menyebabkan TIO meningkat dan neuropati optik yang mengakibatkan kelainan pada lapang pandangan (**Either**, 2002; **Toris et al.**, 2002).

Misteri mengenai terjadinya POAG mulai dipahami setelah ditemukan gen GLCIA (*Glaucoma Open Angle Gene*) yang diduga berperan terhadap perubahan *trabecular meshwork* dan neuropati optik (**Gould**, 2004; **Roza et al.**, 1998). Gen GLCIA merupakan gen pertama yang dapat diidentifikasi pada POAG dan lebih dikenal dengan nama gen MYOC (*myocilin*) atau *trabecular meshwork induced glucocorticoid response* (TIGR). Gen MYOC pada mulanya dikenal sebagai gen yang bertanggung jawab terhadap kejadian *Juvenile Open Angle Glaucoma* (JOAG) namun ternyata gen ini juga bertanggung jawab terhadap kejadian POAG (**Ikezo et al.**, 2003; **Stone et al.**, 1997).

Peran gen MYOC pada kejadian POAG bersifat *Diseases Causing Variations* (DCV) yaitu variasi faktor risiko genetik yang berhubungan dengan terjadinya POAG. *Diseases Causing Variations* bervariasi antar ras atau etnik. Selain itu diketahui bahwa pada gen MYOC juga terjadi mutasi nukleotida yang bersifat polimorfisme, yaitu suatu variasi alel yang mendasari kepekaan terhadap terjadinya POAG. Mekanisme DCV maupun polimorfisme gen MYOC pada patogenesis POAG belum diketahui (**Alward et al.**, 2002; **Gong et al.**, 2004).

Sejauh ini telah diketahui lebih dari 70 mutasi nukleotida gen MYOC yang diduga memberikan kontribusi dalam patogenesis POAG. Hal ini menarik perhatian para peneliti karena gen yang hanya memiliki 504 kodon ini ternyata jumlah mutasi yang ditemukan sangat banyak. Mutasi nukleotida gen MYOC paling banyak dijumpai pada ekson 3, kemudian pada ekson 1, disusul intron, promotor dan paling sedikit pada ekson 2. Variasi mutasi nukleotida ini diperkirakan berhubungan dengan ras dan etnik tertentu. Sebagai contoh pada ras Afrika alel mutasi gen MYOC yang utama adalah Gln368Stop (**Allingham et al.**, 1998; **Foster et al.**, 2002).

Berdasarkan latar belakang tersebut terlihat bahwa gen MYOC berhubungan dengan patogenesis POAG meskipun berbagai hasil menunjukkan adanya perbedaan pada mutasi yang bersifat DCV maupun mutasi yang bersifat polimorfisme. Data tentang polimorfisme gen MYOC pada penderita POAG populasi Ras Melayu belum ada. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan menganalisis polimorfisme gen MYOC pada populasi Ras Melayu di Palembang guna diketahui kaitannya dengan kejadian POAG. Diharapkan

temuan ini dapat menjadi landasan untuk deteksi dini, dan tindakan preventif berupa penyuluhan terhadap individu yang memiliki faktor genetik berupa polimorfisme gen MYOC yang berpeluang untuk terjadinya POAG.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik, menggunakan rancangan *cross sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui polimorfisme gen MYOC pada penderita POAG serta mencari hubungan polimorfisme gen MYOC dengan kejadian POAG populasi ras Melayu di Palembang.

Sampel penelitian adalah semua penderita POAG yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan serta bersedia ikut dalam penelitian. Sebagai pembanding diambil dari penderita non POAG, umur dan jenis kelamin disesuaikan serta memenuhi kriteria penerimaan dan kriteria penolakan.

Sampel diambil secara *consecutive* yaitu semua penderita POAG dan Non POAG sebagai pembanding, sesuai dengan kriteria penerimaan dan penolakan dimasukkan kedalam penelitian sampai jumlah yang ditetapkan terpenuhi.

Kriteria Inklusi untuk penderita POAG adalah Umur > 40 tahun, Bersedia mengikuti penelitian, Ras Melayu di Palembang, Tidak ada riwayat keluarga glaukoma. Sedangkan untuk Kriteria Penolakan (Eksklusi) adalah Glaukoma Sudut Terbuka Sekunder, Glaukoma karena ekspoliatif atau dispersi pigmen, *Juvenile Open Angle Glaucoma* (JOAG).

Tekanan Intra Okuler (TIO) diukur menggunakan Aplanasi Goldmann, dengan nilai normal 10–21 mmHg. Gradasi sudut terbuka berdasarkan pemeriksaan gonioskopi menggunakan lensa gonio Goldmann, memakai kriteria *Shaffer*. Sudut terbuka apabila didapatkan gradasi III–IV. Neuropati optik adalah pelebaran *cupping*, dinilai menggunakan oftalmoskopi direk, *Cup-Disc Ratio* normal 0,3. Lapang pandangan adalah luas area atau ruangan yang dapat dilihat pada saat mata terfiksasi melihat suatu objek, diperiksa menggunakan perimetri *Goldmann*.

Semua penderita POAG maupun pembanding diambil dari Ras Melayu di Palembang yang merupakan penduduk Indonesia asli yang berasal dari Sumatera Selatan, tanpa adanya perkawinan campur dengan ras lain sebanyak minimal 3 generasi.

Prosedur pengambilan sampel darah dilakukan melalui punksi vena Mediana cubiti sebanyak 5 cc, sebelum punksi dilakukan tindakan antiseptik dengan alcohol 70%. Sampel

darah ini dimasukan ketabung reaksi yang telah diisi dengan *ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA)*, lalu disimpan pada suhu -20°C sampai pemeriksaan PCR dilakukan.

Ekstraksi DNA dilakukan dengan metode ekstraksi DNA *Chelex resin-100* (Catalog 142-1253) menggunakan *phosphate-buffer saline (PBS)* pH 7,4, safonin 0,5% dalam PBS dan chelex 20% dalam ddH₂O pH 10,5.

Polymerase Chain Reaction (PCR) meliputi tiga tahap yaitu denaturasi dengan suhu tinggi untuk mendenaturasi rantai DNA, *annealing* suhu rendah untuk menempelkan DNA dengan primer dan ekstensi yang berperan untuk replikasi DNA baru. PCR ekson 1, ekson 2 dan ekson 3 gen MYOC diamplifikasi menggunakan primer berdasarkan (Alward *et al.*, 2002; Rozsa *et al.*, 1998). DNA diamplifikasi pada mesin *DNA Thermal cycler merk I-Cycler Biorad System USA* yaitu dengan langkah sebagai berikut denaturasi awal 94°C selama 4 menit, diikuti 30 siklus denaturasi pada suhu 94°C selama 60 detik. *Annealing* pada suhu 55°C selama 60 detik dan ekstensi pada suhu 72°C selama 45 detik. Siklus terakhir dilakukan final extension selama 2 menit pada suhu 72°C .

Hasil PCR (amplikon) dengan variasi panjang nukleotida antara 250–958 pb, dilakukan elektroforesis pada gel agarosa 2%, kemudian divisualisasi pada *Biorad Gel Doc (Biorad System USA)*.

Untuk menentukan mutasi titik pada situs restriksi terhadap Ekson 1 dan Ekson 3 dilakukan metode *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)* dengan menggunakan enzim *Ava1* (buatan *Biolabs Laboratories, USA*). Inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama 4 jam. Hasil RFLP ini diperiksa dengan memisahkan fragmen DNA secara elektroforesis pada gel agarosa 2% dengan pengecatan etidium bromida dan dibandingkan dengan kontrol, menggunakan aparatus elektroforesis produksi *BioRad USA*. Tujuh μl larutan DNA hasil PCR (amplikon) yang telah ditambahkan 3 μl loading buffer (0,25 bromophenol blue, 40% b/v sukrosa) dipisahkan pada tegangan 100 volt, 400 amper selama 30 menit. Visualisasi berbagai pita DNA yang telah diwarnai dengan etidium bromida dilakukan dengan menggunakan lampu ultra-violet pada panjang gelombang 300 nm dan didokumentasikan dengan menggunakan *Gel/doc (BioRad, USA)* dan kemudian diedit dan disimpan dengan menggunakan program komputer *Quantity One*.

HASIL DAN DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Sesuai dengan sampel yang harus dipenuhi, maka telah didapatkan sebanyak 50 orang penderita POAG dan

50 orang penderita non-POAG yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut dalam penelitian ini.

Karakteristik yang terdiri dari: jenis kelamin, umur, riwayat myopia, diabetes melitus serta hipertensi terlihat pada *tabel 1*. Penderita POAG terdiri dari laki-laki 25 orang dan perempuan 25 orang, keadaan yang sama dijumpai pada penderita non POAG yang terdiri dari laki-laki 25 orang dan perempuan 25 orang. Data yang didapat tampak frekuensi laki-laki dan perempuan sama karena sebelumnya dilakukan *cross match*. Berdasarkan rerata umur kelompok POAG dan non POAG tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Kelompok umur yang paling banyak menderita POAG adalah umur > 60 tahun 18 (36%), untuk kelompok umur 41–50 tahun 16 (32%) dan 51–60 tahun 16 (32%). Secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok umur tersebut ($p = 0,1$).

Riwayat myopia serta adanya diabetes melitus dan hipertensi secara statistik tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok POAG dengan non POAG ($p = 0,5$).

Salah satu faktor risiko POAG adalah umur diatas 40 tahun. Rerata umur pada kelompok POAG adalah 55,2 tahun. Pada penelitian ini terlihat kejadian POAG lebih banyak bila usia bertambah diatas usia 40 tahun. Kelompok umur yang paling banyak menderita POAG adalah umur > 60 tahun (36%), untuk kelompok umur 41–50 tahun (32%) dan 51–60 tahun (32%). Dengan pertambahan umur kemungkinan terjadi glaukoma akan meningkat. Peningkatan tekanan intraokular yang lama serta berkurangnya aliran darah pada syaraf mata akan beresiko terjadinya glaukoma (Friedman *et al.*, 2004; Rasker *et al.*, 2000).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

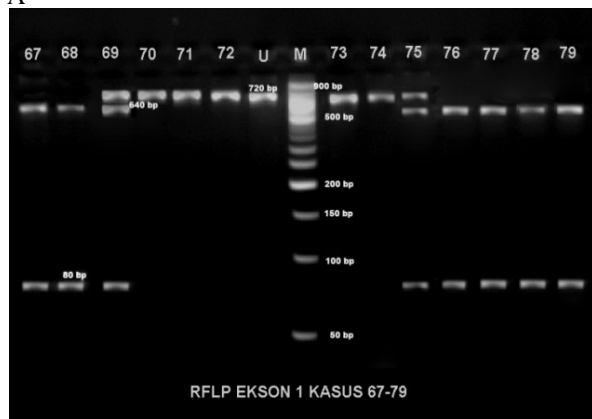
Karakteristik Umum	POAG (n = 50)	Non POAG (n = 50)
Jenis kelamin		
Laki-laki	25 (50%)	25 (50%)
Perempuan	25 (50%)	25 (50%)
Umur (Tahun)		
Rerata	55,2	54,76
41-50	16 (32%)	16 (32%)
51-60	16 (32%)	16 (32%)
>60	18 (36%)	18 (36%)
Riwayat		
Myopia	12 (24%)	15 (30%)
DM	6 (12%)	8 (16%)
Hipertensi	7 (14%)	4 (8%)
TIO OD < 21 mmHg	19 (38%)	50 (100%)
> 21 mmHg	31 (62%)	0 (0%)
TIO OS < 21 mmHg	22 (44%)	50 (100%)
> 21 mmHg	28 (56%)	0 (0%)

Analisis Molekuler gen MYOC

Pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) dilakukan terhadap terhadap ekson 1 dan ekson 3. Pemilihan kedua ekson untuk diidentifikasi berdasarkan penelitian yang ada bahwa polimorfisme gen MYOC sering terjadi pada ekson 1 dan ekson 3, sangat jarang terjadi polimorfisme gen MYOC pada ekson 2 (Alward *et al.*, 1998).

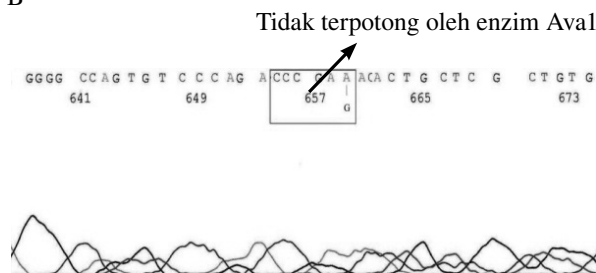
Hasil digesti enzim restriksi *Ava*1 terhadap amplikon ekson 1 gen MYOC, yang menunjukkan adanya variasi potongan. Apabila terdapat 1 pita artinya enzim *Ava*1, tidak mengenali situs restriksi pada kedua alel tersebut, sehingga tidak dipotong oleh enzim tersebut. Apabila terpotong menjadi 2 pita, berarti kedua alel terpotong oleh enzim *Ava* 1.

A



U = *Un cut* M = *Marker Ladder 50*

B



Keterangan :

Gambar A Elektroforesis Hasil Digesti Enzim *Ava* 1 Terhadap Ekson 1 Gen MYOC pada POAG, sampel no. 70, 71, 72, 73, 74 tidak terpotong (homozigot mutan).

Gambar B Hasil Sekuensing Sampel no. 74 POAG (homozigot mutan) terlihat perubahan nukleotida pada situs restriksi dari G → A.

Apabila terpotong menjadi 3 pita berarti ada 1 alel yang tidak terpotong dan alel lainnya terpotong menjadi 2 fragmen.

Pada gambar A dapat dilihat elektroforesis hasil digesti enzim *Ava*1 terhadap ekson 1 gen MYOC pada kasus POAG. Pada sampel nomor 67, 68, 76, 77, 78, dan 79 terpotong 2 pita (homozigot *wild type*), sedangkan sampel nomor 69 dan 75 terpotong 3 pita (heterozigot). Pada sampel nomor 70, 71, 72, 73, dan 74 tidak terpotong (homozigot mutan). Selanjutnya pada sampel no. 74 dilakukan konfirmasi sekuensing sebagaimana yang terlihat pada gambar B.

Analisis Polimorfisme Gen MYOC pada Ekson 1 dan Ekson 3.

Pada *tabel 2* terlihat bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,00$) antara distribusi genotip polimorfisme ekson 1 gen MYOC kelompok POAG dengan kelompok non POAG. Perbedaan bermakna juga didapatkan pada perbandingan frekuensi alel H terhadap h pada kelompok POAG dan non POAG ($p = 0,00$), dengan OR 5,88. Dapat disimpulkan bahwa polimorfisme ekson 1 gen MYOC dengan alel H mempunyai peluang 5,88 kali terjadi POAG dibandingkan dengan alel h. Dari hasil diatas terlihat bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme ekson 1 gen MYOC dengan terjadinya POAG.

Tabel 2. Distribusi Genotip dan Frekuensi Alel Polimorfisme Gen MYOC pada Ekson 1

Genotip dan frekuensi alel	Kelompok		p
	POAG	Non POAG	
Distribusi Genotip gen MYOC:	n = 50 (%)	n = 50 (%)	
Homozigot mutan (HH)	17 (34%)	7 (14%)	0,00*
Heterozigot (Hh)	27 (54%)	7 (14%)	
Homozigot <i>wild type</i> (hh)	6 (12%)	36 (72%)	0,00*
Frekuensi Alel gen MYOC:	n = 100 (%)	n = 100 (%)	OR
- H	61 (61%)	21 (21%)	5,88
- h	39 (39%)	79 (79%)	

* uji χ^2 , HH dan hh berbeda secara nyata

Pada *tabel 3* terlihat bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,00$) distribusi genotip polimorfisme gen MYOC pada ekson 3 antara kelompok POAG dengan kelompok non POAG. Perbedaan bermakna juga didapatkan pada perbandingan frekuensi alel H terhadap h pada kelompok POAG dan non POAG ($p = 0,00$), dengan OR 6,65. Dapat disimpulkan bahwa polimorfisme ekson 3 gen MYOC dengan alel H mempunyai peluang 6,65 kali terjadi POAG

dibandingkan dengan alel h. Dari hasil diatas terlihat bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme ekson 3 gen MYOC dengan terjadinya POAG.

Tabel 3. Distribusi Genotip dan Frekuensi Alel Polimorfisme Gen MYOC pada Ekson 3

Genotip dan frekuensi alel	Kelompok		p
	POAG	Non POAG	
Distibusi Genotip gen MYOC:	n = 50 (%)	n = 50 (%)	
Homozigot mutan (HH)	12 (24%)	2 (4%)	0,00*
Heterozigot (Hh)	28 (56%)	10 (20%)	
Homozigot <i>wild type</i> (hh)	10 (20%)	38 (76%)	0,00*
Frekuensi Alel gen MYOC:	n = 100 (%)	n = 100 (%)	OR
- H	52 (52%)	14 (14%)	6,65
- h	48 (48%)	86 (86%)	

* uji χ^2 , HH dan hh berbeda secara nyata

Untuk mendeteksi adanya perubahan nukleotida guna mengetahui polimorfisme digunakan teknik RFLP menggunakan enzim restriksi *Ava*1 sesuai rujukan yang ada. Ekson 2 tidak diidentifikasi, polimorfisme atau mutasi umumnya terjadi pada ekson 1 dan ekson 3 (**Alward et al.**, 1998).

Penelitian terhadap adanya polimorfisme dan mutasi pada gen MYOC yang pernah dilakukan terhadap etnis/ras tertentu pada berbagai negara memberikan hasil yang bervariasi (**Alward et al.**, 2002; **Foster et al.**, 2002; **Mukhopadhyay et al.**, 2002). Penelitian ini yang dilakukan pada ras Melayu di Palembang, dengan metode PCR yang digunakan, telah mengidentifikasi gen MYOC pada semua sampel. Untuk mengetahui adanya perubahan nukleotida gen MYOC diperlukan pemeriksaan teknik RFLP menggunakan enzim restriksi *Ava*1 dan pemeriksaan sekuensing sebagai konfirmasi.

Hasil penelitian ini membuktikan adanya polimorfisme gen MYOC pada ekson 1 dan ekson 3 pada penderita POAG ras Melayu di Palembang. Studi di India juga memperlihatkan bahwa frekuensi polimorfisme tinggi yaitu mencapai 72,3% (**Mukhopadhyay et al.**, 2002). Pada penelitian ini polimorfisme pada ekson 1 sebesar 34% sedangkan pada ekson 3 adalah 24%. Tingginya polimorfisme gen MYOC dapat terjadi karena perubahan nukleotida bisa terdapat pada nukleotida dari 1000 pasang basa yang ada, mulai dari *start* kodon sekuens gen MYOC (**Alward et al.**, 2002; **Vazconcellos JP et al.**, 2000).

Polimorfisme gen MYOC dapat dilihat dengan adanya variasi gambaran genotip hasil digesti dengan enzim

*Ava*1 yang terdistribusi pada kelompok POAG maupun non-POAG. Pada kelompok POAG ekson 1 gen MYOC, ditemukan homozigot mutan sebesar 17 (34%), heterozigot 27 (54%), dan homozigot *wild type* 6 (12%). Pada kelompok Non POAG ditemukan homozigot mutan sebesar 7 (14%), heterozigot 7(14%), dan homozigot *wild type* sebesar 36 (72%). Perbedaan ini secara statistik bermakna $p = 0,00$. Dari sini terlihat bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme ekson 1 gen MYOC dengan kejadian POAG. Analisis terhadap distribusi alel polimorfisme ekson 1 gen MYOC terdapat perbedaan bermakna antara POAG dengan non POAG ($p = 0,00$. OR:5,88). Terlihat bahwa polimorfisme ekson 1 gen MYOC mempunyai peluang 5,88 kali untuk terjadinya POAG dibanding Non POAG.

Pada kelompok POAG ekson 3 gen MYOC ditemukan homozigot mutan sebesar 12 (24%), heterozigot 28 (56%), dan homozigot *wild type* 10 (20%). Pada kelompok non POAG ditemukan homozigot mutan sebesar 2 (4%), heterozigot 10 (20%), dan homozigot *wild type* sebesar 38 (76%). Perbedaan ini secara statistik bermakna $p = 0,00$. Berdasarkan hasil yang didapat, terlihat adanya hubungan antara polimorfisme ekson 3 gen MYOC dengan kejadian POAG. Analisis terhadap distribusi alel polimorfisme ekson 3 gen MYOC terdapat perbedaan bermakna antara POAG dengan non POAG ($p = 0,00$. OR:6,65). Terlihat bahwa polimorfisme ekson 3 gen MYOC mempunyai peluang 6,65 kali untuk terjadinya POAG dibanding Non POAG.

Polimorfisme ekson 1 dan ekson 3 gen MYOC pada penelitian ini berkaitan dengan kejadian POAG ras Melayu di Palembang. Temuan ini menjadi data yang sangat berharga untuk pengelolaan penderita POAG terutama untuk diagnosis dini dan konseling genetik pada mereka yang memiliki faktor resiko tersebut.

Makna klinis dari pembuktian adanya perubahan nukleotida gen MYOC yang bersifat polimorfisme pada penelitian ini mengindikasikan bahwa gen MYOC berperan pada terjadinya POAG ras Melayu di Palembang.

SIMPULAN

Dari hasil yang diperoleh pada penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme gen MYOC terhadap kejadian POAG ras Melayu Palembang, hal ini terlihat dengan terdapatnya perbedaan bermakna homozigot mutan, heterozigot dan homozigot *wild type* ekson 1 dan ekson 3 gen MYOC pada penderita POAG dan non POAG ras Melayu di Palembang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi tingginya atas bantuan dan dorongan sehingga penelitian ini dapat diselesaikan, kepada Dr. Sunaryo, dr,MS,MSc yang telah banyak memberikan masukan serta bimbingan metodologi dan statistik dalam penelitian ini. Penelitian ini dibantu oleh Laboratorium Lembaga Penyakit Tropis (LPI) Universitas Airlangga dan Laboratorium Mikrobiologi dan Bio Teknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Allingham RR, Wiggs JL, De La Paz MA, et al., 1998.** Gln368Stop Myocilin mutation in families with late onset primary angle glaucoma. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*; 39: 2288–2295.
- Alward WL, Fingert JH, Coote MA, et al., 1998.** Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLCIA). *N. England J. Med*; 338: 1022–1027.
- Alward WL, Kwon YH, Khanna CL, et al., 2002.** Variations in the myocilin gene in patients with open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*; 120: 1189–1197.
- Depkes RI.** Survei Kesehatan Indra Penglihatan. 1993–1996. Jakarta 1997.
- Either CR,** 2002. The inner wall of Schlemm's canal. *Exp eye res* 74(2): 161.
- Foster PJ, Oen FT, Machin D, et al., 2002.** The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*; 86: 238–246.
- Friedman DS, Ge J, Huang W, et al., 2004.** The prevalence of open-angle glaucoma in the United States-The Eye Disease Prevalence Group. *Arch Ophthalmol*; 122: 532.
- Gong G, Lasaki OK, Haynatzky GR, Wilson MR,** 2004. Genetic dissection of myocillin glaucoma. *Human Molecular Genetic*; R91–R102.
- Gould DB,** 2004. Genetically increasing MYOC expression support a necessary pathologic role of abnormal proteins in glaucoma. *Molecular and Cellular Biology*; 24: 9019–9025.
- Ikezoe T, Tekeuchit S, Komatsu N, et al., 2003.** Identification of new GLCIA mutation in sporadic, primary open-angle glaucoma in Japan. *J Molecular med*; 12: 259–261.
- Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, et al., 2002.** Five year incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology*; 109: 1047–1056.
- Mukhopadhyay A, Acharya M, Mukherjee S, et al., 2002.** Mutations in MYOC gene of Indian primary open angle glaucoma patients. *Molecular Vision*; 8: 442–448.
- Nelson P, John CM, Irfin PP, et al., 2003.** Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J Glaucoma*; 12: 139.
- Oliver JE, Joaan AG, Simon KL, et al., 2002.** Blindness and glaucoma. A Comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *American Journal of Ophthalmology*. 133: 764–772.
- Quigley HA,** 1996. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*; 80: 389–393.
- Quigley HA, Paul NS, John R, et al., 2001.** Glaucoma in China and World Wide: Changes in Established thinking will decreased preventable blindness. *Br. J. Ophthalmol*; 85: 1271–1272.
- Razker MT, et al., 2000.** Rate of visual fields loss in progressive glaucoma. *Arch Ophthalmol*; 118: 481–487.
- Rozsa FW, Shimizu S, Lichter PR, et al., 1998.** GLCIA mutations point to regions of potential functional importance on the TIGR/MYOC protein. *Molecular Vision*; 4: 20–33.
- Skuta GL, Othman MI, Sullivan SA, et al., 2008.** Open angle glaucoma. In: *American Academy of Ophthalmology*. p. 85–99.
- Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al., 1997.** Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science*; 275: 668.
- Toris CB, Koepsell SA, Yablonski ME, et al., 2002.** Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glau*; 11(3): 253.
- Vasconcellos JP Melo MB, Costa VP, et al., 2000.** Novel Mutation in the MYOC Gene in Primary Open Angle Glaucoma Patients. *J Med Genet*, 37(4): 301–303.
- Weith LM,** 2001. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma : results from the visual impairment project. *Ophthalmology*; 108: 1966.