

Keterkaitan Genetik Terhadap Lingkungan

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami peran genetik terhadap lingkungan demikian juga sebaliknya. Genetik dan lingkungan merupakan dua faktor utama yang mempengaruhi gambaran fisiologis dan anatomis tubuh manusia. Pemahaman akan interaksi diantara keduanya menjadi amat penting, dalam optimalisasi kesehatan manusia.

Tentang Penulis

dr. **Rachmat Hidayat, M.Sc** memulai karir di dunia pendidikan sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sejak tahun 2012 yang telah menyelesaikan studi S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan menyelesaikan pendidikan S2 IKD Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (2012-2014). Beliau telah memiliki 25 Hak Paten yang telah diakui oleh Kementerian Hukum dan HAM Indonesia, terkait pengembangan modalitas terapi baru dalam bidang kedokteran dengan memanfaatkan teknologi dan bahan alam. Penulis juga memiliki lebih dari 150 publikasi di jurnal internasional Bereputasi terkait penelitian biomolecular dan herbal medicine dan juga sudah memiliki buku ajar 18 buah.



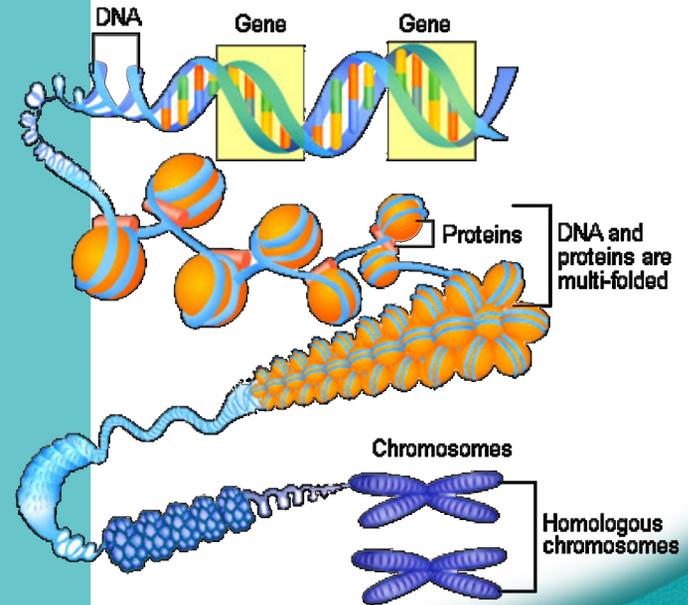
Tentang Penulis

dr. **Patricia Wulandari, Sp.KJ** menyelesaikan studi pendidikan S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011). Penulis melanjutkan pendidikan Spesialis Kedokteran Jiwa di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada 2013-2017. Saat ini penulis aktif meneliti dan telah menghasilkan lebih dari 50 publikasi di Jurnal Internasional dan juga sudah memiliki buku ajar 10 buah. Beliau merupakan founder dan komite ilmiah dari CMHC-Sains and Research Center



Keterkaitan Genetik Terhadap Lingkungan

Keterkaitan Genetik Terhadap Lingkungan



Keterkaitan Genetik Terhadap Lingkungan

Rachmat Hidayat

Patricia Wulandari

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang,
Sumatera Selatan, HP 081949581088, Email:

hippocrates@medicalcoaching.page

Keterkaitan Genetik Terhadap Lingkungan

Penulis

Rachmat Hidayat
Patricia Wulandari

ISBN: 978-623-97681-6-4

Hak Penerbit pada CV Hanif Medisiana Palembang
Anggota IKAPI (No. 021/SMS/21)

Editor

Erik Extriada

Cover Desain

Juna Sendri

Cetakan Perdana, Juli 2022

14,8 x 21

X, 100 hlm

Layout

Tim Produksi Hanif Medisiana

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014

Tentang Hak Cipta

Pasal 113

Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanawata'ala yang telah memberikan limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan ini. Penulis berharap penulisan buku ajar ini dapat membantu mahasiswa kedokteran dan kesehatan serta pelajar dalam memahami terkait konsep dan pemahaman biologis dan fisiologis tubuh. Penulis berharap juga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca secara luas. Dalam penulisan buku ini, penulis menyadari bahwa materi buku ini masih jauh dari harapan dan kesempurnaan, namun penulis telah berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyelesaikan buku ini dengan sebaik-baiknya.

Palembang, Juli 2022

Penulis

SINOPSIS

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami peran genetik terhadap lingkungan demikian juga sebaliknya. Genetik dan lingkungan merupakan dua faktor utama yang mempengaruhi gambaran fisiologis dan anatomis tubuh manusia. Pemahaman akan interaksi diantara keduanya menjadi amat penting, dalam optimalisasi kesehatan manusia.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	4
Daftar Isi	6
Pendahuluan	7
Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Insiden	
Penyakit dalam Populasi	8
Konsep Insiden dan Prevalensi.....	8
Analisis Faktor Risiko	11
Prinsip-prinsip Pewarisan Multifaktorial	13
Model Dasar.....	13
Model Ambang	17
Risiko Kekambuhan dan Pola Penularan	22
Defek Tabung Saraf	23
Alam dan Pemeliharaan: Mengurai Pengaruh Gen dan Lingkungan.....	32
Studi Kembar	33
Studi Adopsi	39
Defisiensi $\alpha 1$ -antitripsin: Interaksi Gen dan Lingkungan-Gaya Hidup	41
Genetika Penyakit Umum	43
Malformasi Kongenital	43
Gangguan Multifaktorial pada Populasi Dewasa	45
Penyakit Jantung Koroner	47
Hiperkolesterolemia Keluarga	50

Hipertensi	61
Kanker	63
Kanker Payudara	64
Kanker Kolorektal	66
Kanker Prostat.....	68
Identifikasi Gen Kanker	69
Diabetes Mellitus	70
Diabetes Tipe 1	71
Diabetes Tipe 2	74
Obesitas	79
Penyakit Alzheimer	82
Alkoholisme	85
Gangguan Psikiatri	87
Skizofrenia	87
Gangguan Bipolar.....	90
Gangguan Kompleks Lainnya	92
Beberapa Prinsip Umum dan Kesimpulan	92
Ringkasan	95

Banyak kemajuan telah dibuat dalam mengidentifikasi mutasi spesifik yang menyebabkan penyakit ini, yang mengarah ke perkiraan risiko yang lebih baik dan, dalam beberapa kasus, pengobatan penyakit yang lebih efektif. Namun, kondisi ini hanya merupakan sebagian kecil dari total beban penyakit genetik manusia. Kebanyakan malformasi kongenital tidak disebabkan oleh gen tunggal atau defek kromosom. Banyak penyakit dewasa yang umum, seperti kanker, penyakit jantung, dan diabetes, memiliki komponen genetik, tetapi sekali lagi mereka biasanya tidak disebabkan oleh gen tunggal atau kelainan kromosom. Penyakit-penyakit ini, yang perawatannya secara kolektif menjadi perhatian sebagian besar praktisi kesehatan, adalah hasil dari interaksi kompleks dari berbagai faktor genetik dan lingkungan.

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Insiden Penyakit dalam Populasi

Konsep Insiden dan Prevalensi

Seberapa umum penyakit tertentu, seperti diabetes, dalam suatu populasi? Langkah-langkah mapan digunakan untuk menjawab pertanyaan ini. Tingkat **insiden** adalah jumlah kasus baru penyakit yang dilaporkan selama periode tertentu (biasanya 1 tahun)

dibagi dengan jumlah individu dalam populasi. Penyebutnya sering dinyatakan sebagai *orang-tahun*. Tingkat insiden dapat dikontraskan dengan tingkat **prevalensi**, yang merupakan proporsi penduduk yang terkena penyakit pada titik waktu tertentu. Prevalensi demikian ditentukan oleh kedua tingkat kejadian dan panjang periode kelangsungan hidup pada individu yang terkena. Misalnya, tingkat prevalensi Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) lebih besar daripada tingkat kejadian tahunan karena kebanyakan orang dengan AIDS bertahan hidup setidaknya beberapa tahun setelah diagnosis.

Banyak penyakit bervariasi dalam prevalensi dari satu populasi ke populasi lainnya. Fibrosis kistik relatif umum di antara orang Eropa, terjadi sekitar sekali dalam setiap 2500 kelahiran. Sebaliknya, sangat jarang terjadi di Asia, hanya terjadi sekali dalam setiap 90.000 kelahiran. Demikian pula, penyakit sel sabit mempengaruhi sekitar 1 dari 600 orang kulit hitam Amerika, tetapi terlihat jauh lebih jarang pada orang kulit putih. Kedua penyakit ini adalah kelainan gen tunggal, dan mereka bervariasi di antara populasi karena mutasi penyebab penyakit kurang lebih umum terjadi pada populasi yang berbeda. (Hal ini pada gilirannya merupakan hasil dari perbedaan dalam

sejarah evolusi populasi ini.) Faktor nongenetik (lingkungan) memiliki pengaruh kecil pada prevalensi penyakit ini saat ini.

Gambarannya sering menjadi lebih kompleks dengan penyakit umum orang dewasa. Misalnya, kanker usus besar sampai saat ini relatif jarang terjadi di Jepang, tetapi merupakan kanker kedua yang paling umum di Amerika Serikat. Kanker perut, di sisi lain, bersifat umum di Jepang tetapi relatif jarang di Amerika Serikat. Statistik ini, dengan sendirinya, tidak dapat membedakan pengaruh lingkungan dari pengaruh genetik dalam dua populasi. Namun, karena sejumlah besar orang Jepang bermigrasi pertama ke Hawaii dan kemudian ke daratan AS, kita dapat mengamati apa yang terjadi pada tingkat kanker perut dan usus besar di antara para migran. Penting bahwa emigran Jepang mempertahankan identitas genetik, sebagian besar menikah di antara mereka sendiri. Di antara orang Jepang generasi pertama di Hawaii, frekuensi kanker usus besar meningkat beberapa kali lipat— belum setinggi di daratan AS tetapi lebih tinggi daripada di Jepang. Di antara generasi kedua Jepang di daratan AS, tingkat kanker usus besar naik menjadi 5%, sama dengan rata-rata AS. Pada saat yang sama, kanker perut menjadi relatif jarang di antara orang Jepang-Amerika.

Pengamatan ini sangat menunjukkan peran penting faktor lingkungan dalam etiologi kanker usus besar dan lambung. Dalam setiap kasus, diet adalah kemungkinan penyebabnya — diet tinggi lemak dan rendah serat di Amerika Serikat dianggap meningkatkan risiko kanker usus besar, sedangkan teknik yang digunakan untuk mengawetkan dan membumbui ikan yang biasa dimakan di Jepang diperkirakan meningkatkan risiko kanker lambung. Sangat menarik bahwa kejadian kanker usus besar di Jepang telah meningkat secara dramatis selama beberapa dekade terakhir karena penduduk Jepang telah mengadopsi pola makan yang lebih “Barat”. Namun, hasil ini tidak mengesampingkan kontribusi potensial dari faktor genetik pada kanker umum. Gen juga berperan dalam etiologi kanker usus besar dan kanker lainnya.

Analisis Faktor Risiko

Perbandingan yang baru saja dibahas adalah salah satu contoh analisis faktor risiko (dalam hal ini diet) dan pengaruhnya terhadap prevalensi penyakit pada populasi. Ukuran umum dari pengaruh faktor risiko tertentu adalah **risiko relatif**. Kuantitas ini dinyatakan sebagai rasio:

$$\frac{\text{Increased rate of the disease among individuals} \\ \text{exposed to a risk factor}}{\text{Incidence rate of the disease among individuals} \\ \text{not exposed to a risk factor}}$$

Contoh klasik dari analisis risiko relatif dilakukan pada sampel lebih dari 40.000 dokter Inggris untuk menentukan hubungan antara merokok dan kanker paru-paru. Penelitian ini membandingkan kejadian kematian akibat kanker paru-paru pada dokter yang merokok dengan mereka yang tidak merokok. Insiden kematian akibat kanker paru adalah 1,66 (per 1000 orang-tahun) pada perokok berat (lebih dari 25 batang sehari), tetapi hanya 0,07 pada bukan perokok. Rasio dari dua tingkat kejadian ini adalah $1,66/0,07$, yang menghasilkan risiko relatif 23,7 kematian. Dengan demikian, disimpulkan bahwa risiko kematian akibat kanker paru meningkat sekitar 24 kali lipat pada perokok berat dibandingkan dengan bukan perokok. Banyak penelitian lain telah memperoleh angka risiko serupa.

Meskipun merokok jelas meningkatkan risiko seseorang terkena kanker paru-paru (dan juga penyakit jantung, seperti yang akan kita lihat nanti), sama jelasnya bahwa *kebanyakan* perokok tidak terkena kanker paru-paru. Faktor gaya hidup lain mungkin berkontribusi terhadap risiko seseorang terkena

penyakit ini (misalnya, paparan zat penyebab kanker di udara, seperti serat asbes). Selain itu, perbedaan latar belakang genetik mungkin terlibat. Perokok yang memiliki varian gen yang terlibat dalam metabolisme komponen asap tembakau (seperti *CYP1A1* dan *GSTM1*) secara signifikan meningkatkan risiko terkena kanker paru-paru. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi risiko terkena penyakit umum seperti kanker, diabetes, atau tekanan darah tinggi. Ini termasuk usia, jenis kelamin, diet, jumlah olahraga, dan riwayat penyakit keluarga. Biasanya, interaksi kompleks terjadi di antara faktor genetik dan nongenetik ini. Efek dari masing-masing faktor dapat diukur dalam hal risiko relatif. Diskusi berikut menunjukkan bagaimana faktor genetik dan lingkungan berkontribusi terhadap risiko berkembangnya penyakit umum.

Prinsip-prinsip Pewarisan Multifaktorial

Model Dasar

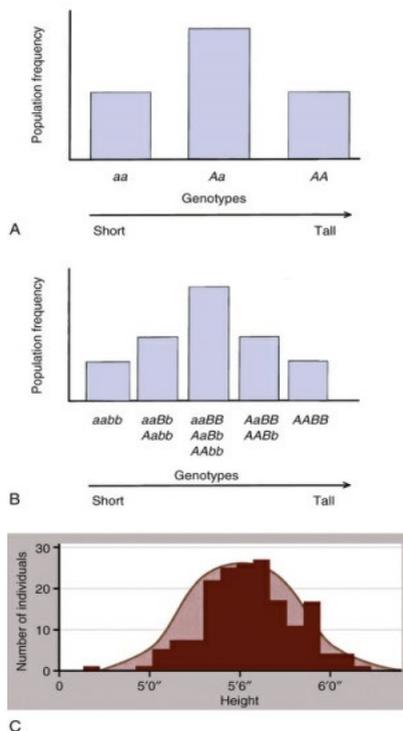
Sifat-sifat di mana variasi dianggap disebabkan oleh efek gabungan dari banyak gen adalah **poligenik** ("banyak gen"). Ketika faktor lingkungan juga diyakini menyebabkan variasi sifat, yang biasanya terjadi, istilah **sifat multifaktor** digunakan. Banyak **sifat kuantitatif** (seperti tekanan darah, yang diukur pada skala numerik

kontinu) bersifat multifaktorial. Karena mereka disebabkan oleh efek aditif dari banyak faktor genetik dan lingkungan, sifat-sifat ini cenderung mengikuti distribusi normal, atau berbentuk lonceng, dalam populasi.

Sebuah contoh menggambarkan konsep ini. Untuk memulai dengan kasus yang paling sederhana, anggaplah (secara tidak realistis) bahwa tinggi badan ditentukan oleh satu gen dengan dua alel, A dan a . Alel A cenderung membuat orang tinggi, sedangkan alel a cenderung membuat orang pendek. Jika tidak ada dominasi pada lokus ini, maka ketiga kemungkinan genotipe (AA , Aa , aa) akan menghasilkan tiga fenotipe masing-masing: tinggi, sedang, dan pendek. Asumsikan bahwa frekuensi gen A dan a masing-masing 0,50. Ketika melihat populasi individu, distribusi tinggi yang digambarkan pada Gambar 1, A , akan diamati.

Sekarang misalkan, sedikit lebih realistis, ketinggian itu ditentukan oleh dua lokus, bukan satu. Lokus kedua juga memiliki dua alel, B (tinggi) dan b (pendek), dan keduanya mempengaruhi ketinggian dengan cara yang persis sama seperti alel A dan a . Sekarang ada sembilan kemungkinan genotipe dalam populasi kami: $aabb$, $AABb$, dan $AABB$. Seorang individu mungkin memiliki nol, satu, dua, tiga,

atau empat alel "tinggi", jadi sekarang lima fenotipe yang berbeda mungkin (lihat Gambar 1, B). Meskipun distribusi tinggi pada populasi fiksi ini masih tidak normal dibandingkan dengan populasi sebenarnya, distribusi ini mendekati distribusi normal lebih dekat daripada dalam kasus gen tunggal yang baru saja dijelaskan.



GAMBAR 1 Distribusi Tinggi. A, Distribusi tinggi badan dalam suatu populasi, dengan asumsi bahwa tinggi badan dikendalikan oleh satu lokus dengan genotipe AA, Aa, dan

aa. B, Distribusi tinggi, dengan asumsi bahwa tinggi dikendalikan oleh dua lokus. Lima genotipe yang berbeda ditampilkan, bukan tiga, dan distribusi mulai terlihat lebih seperti distribusi normal. C, Tinggi digambarkan, secara realistis, sebagai sifat dengan statistik distribusi berkelanjutan. Karena banyak gen berkontribusi pada tinggi badan dan cenderung berpisah secara independen satu sama lain, kontribusi kumulatif dari berbagai kombinasi alel terhadap tinggi membentuk distribusi berkelanjutan dari kemungkinan ketinggian, di mana nilai ekstrem jauh lebih jarang daripada nilai menengah. Variasi juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan seperti nutrisi.

Dari perluasan contoh ini, *banyak* gen dan faktor lingkungan mempengaruhi tinggi badan, masing-masing memiliki pengaruh kecil. Kemudian banyak fenotipe yang mungkin, masing-masing sedikit berbeda dari yang lain, dan distribusi tinggi populasi mendekati kurva berbentuk lonceng yang ditunjukkan pada Gambar 1, C.

Harus ditekankan bahwa gen individu yang mendasari sifat multifaktorial seperti tinggi badan mengikuti prinsip mendelian segregasi dan pemilahan independen, sama seperti gen lainnya. Satu-satunya perbedaan adalah bahwa banyak dari mereka *bertindak*

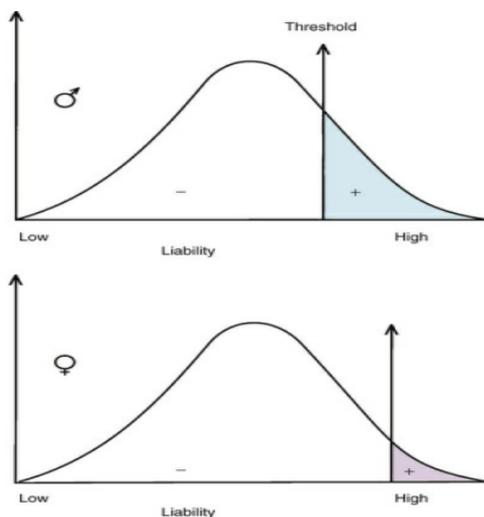
bersama untuk mempengaruhi sifat tersebut. Lebih dari 200 gen kini telah terbukti terkait dengan variasi tinggi manusia.

Tekanan darah adalah contoh lain dari sifat multifaktorial. Ada korelasi antara tekanan darah orang tua (sistolik dan diastolik) dan anak-anak mereka. Buktinya bagus bahwa korelasi ini sebagian disebabkan oleh gen, tetapi tekanan darah juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti diet, olahraga, dan stres. Dua tujuan penelitian genetik adalah identifikasi dan pengukuran peran relatif gen dan lingkungan dalam penyebab penyakit multifaktorial.

Model Ambang

Sejumlah penyakit tidak mengikuti distribusi berbentuk lonceng. Sebaliknya, mereka tampaknya ada atau tidak ada pada individu, namun mereka tidak mengikuti pola pewarisan yang diharapkan dari penyakit gen tunggal. Penjelasan yang umum digunakan untuk penyakit tersebut adalah bahwa ada **distribusi kewajiban** yang mendasari penyakit dalam suatu populasi (Gbr. 2). Orang-orang yang berada di ujung distribusi yang "rendah" memiliki sedikit peluang untuk mengembangkan penyakit yang bersangkutan (yaitu, mereka memiliki sedikit alel atau faktor lingkungan yang

akan menyebabkan penyakit). Individu yang lebih dekat ke ujung distribusi "tinggi" memiliki lebih banyak gen penyebab penyakit dan faktor lingkungan dan lebih mungkin mengembangkan penyakit. Untuk penyakit yang ada atau tidak ada, diperkirakan bahwa **ambang batas tanggung jawab** harus dilewati sebelum penyakit tersebut dinyatakan. Di bawah ambang batas, seorang individu tampak normal; di atasnya, dia terkena penyakit.



GAMBAR 2 Distribusi Kewajiban dalam Populasi untuk Penyakit Multifaktorial. Untuk terkena penyakit, seseorang harus melebihi ambang batas distribusi kewajiban. Gambar ini menunjukkan dua ambang batas, yang lebih rendah untuk pria dan yang lebih tinggi untuk Wanita.

Penyakit yang dianggap sesuai dengan model ambang ini adalah *stenosis pilorus*, kelainan yang muncul segera setelah lahir dan disebabkan oleh penyempitan atau obstruksi pilorus, daerah antara lambung dan usus. Muntah kronis, konstipasi, penurunan berat badan, dan ketidakseimbangan kadar elektrolit merupakan akibat dari kondisi tersebut, tetapi terkadang sembuh secara spontan atau dapat diperbaiki dengan pembedahan. Prevalensi stenosis pilorus adalah sekitar 3 per 1000 kelahiran hidup pada orang kulit putih. Ini jauh lebih umum pada pria daripada wanita, mempengaruhi 1 dari 200 pria dan 1 dari 1000 wanita. Diperkirakan bahwa perbedaan dalam prevalensi ini mencerminkan dua ambang batas dalam distribusi kewajiban—yang lebih rendah pada laki-laki dan lebih tinggi pada perempuan (lihat Gambar 2). Ambang batas pria yang lebih rendah menyiratkan bahwa lebih sedikit faktor penyebab penyakit yang diperlukan untuk menghasilkan gangguan pada pria.

Konsep ambang batas kewajiban dapat menjelaskan pola risiko kekambuhan untuk stenosis pilorus terlihat pada Tabel 1. Perhatikan bahwa laki-laki, memiliki ambang batas yang lebih rendah, selalu memiliki risiko lebih tinggi daripada perempuan. Namun, risiko kekambuhan saudara kandung juga tergantung pada

jenis kelamin probandus (yaitu, individu yang terkena pertama kali didiagnosis dalam keluarga). Ini lebih tinggi ketika proband adalah perempuan daripada ketika proband adalah laki-laki. Ini mencerminkan konsep bahwa perempuan, yang memiliki ambang batas kewajiban yang lebih tinggi, harus terpapar lebih banyak faktor penyebab penyakit daripada laki-laki untuk mengembangkan penyakit. Jadi keluarga dengan wanita yang terkena harus memiliki lebih banyak faktor risiko genetik dan lingkungan, menghasilkan risiko kekambuhan yang lebih tinggi untuk stenosis pilorus pada keturunannya di masa depan. Diharapkan bahwa kategori risiko tertinggi adalah- *laki-laki* kerabat dari *perempuan* probandus; Tabel 1 menunjukkan bahwa hal ini terjadi.

TABEL 1

**REKURENSI RISIKO (%) UNTUK STENOSIS PILORUS,
DIBAGI DENGAN JENIS KELAMIN PROBANDUS
YANG TERKENA DAN KERABATNYA**

KERABAT	PROBANDUS PRIA		PROBANDUS WANITA	
	LONDON	BELFAST	LONDON	BELFAST
Saudara laki-laki	3,8	9,6	9,2	12,5
Saudara perempuan	2,7	3,0	3,8	3,8

CATATAN: Risiko agak berbeda antara dua populasi.

Pola serupa telah diamati dalam studi *gangguan spektrum autisme*, gangguan perilaku di mana rasio pria dan wanita kira-kira 4 : 1. Seperti yang diharapkan untuk gangguan multifaktorial, risiko kekambuhan saudara kandung laki-laki (10%) lebih rendah dibandingkan saudara kandung laki-laki (12%). Ketika rasio jenis kelamin untuk suatu penyakit dibalik (yaitu, lebih banyak perempuan yang terkena daripada laki-laki), seseorang akan mengharapkan risiko kekambuhan yang lebih tinggi ketika probandus adalah laki-laki.

Sejumlah malformasi kongenital lainnya dianggap sesuai dengan model ini. Mereka termasuk terisolasi *bibir sumbingdan/atau celah langit-langit (CL/P)*, *defek tabung saraf (anencephaly, spina bifida)*, *kaki pengkor (talipes)*, dan beberapa bentuk penyakit jantung bawaan. Dalam konteks ini, "terisolasi" berarti bahwa ini adalah satu-satunya fitur penyakit yang diamati (yaitu, fitur tersebut bukan bagian dari konstelasi temuan yang lebih besar, seperti pada CL/P sekunder dari trisomi 13). Selain itu, banyak penyakit dewasa yang umum, seperti *hipertensi*, *penyakit jantung koroner*, *stroke*, *diabetes mellitus* (tipe 1 dan 2), dan *beberapa jenis kanker*, disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan yang kompleks sehingga dapat

dianggap sebagai penyakit multifaktorial.

Risiko Kekambuhan dan Pola Penularan

Sementara risiko kekambuhan saudara kandung dapat diberikan dengan keyakinan untuk penyakit gen tunggal (misalnya, 50% untuk penyakit dominan autosomal tipikal, 25% untuk penyakit resesif autosomal), situasinya lebih rumit untuk penyakit multifaktorial. Ini karena jumlah gen yang berkontribusi terhadap penyakit biasanya tidak diketahui, konstitusi alelik yang tepat dari orang tua tidak diketahui, dan tingkat pengaruh lingkungan dapat sangat bervariasi. Untuk sebagian besar penyakit multifaktorial, **risiko empiris** (yaitu, risiko berdasarkan pengamatan langsung data) telah diturunkan. Untuk memperkirakan risiko empiris, serangkaian besar keluarga diperiksa di mana satu anak telah mengembangkan penyakit (proband). Kemudian saudara kandung dari masing-masing proband disurvei untuk menghitung persentase saudara kandung yang juga mengidap penyakit tersebut. Misalnya, di Amerika Serikat sekitar 3% saudara kandung dari individu dengan defek tabung saraf juga memiliki defek tabung saraf (Kotak 1). Jadi risiko kekambuhan untuk orang

tua yang memiliki satu anak dengan defek tabung saraf adalah 3% di Amerika Serikat. Untuk kondisi seperti CL/P yang tidak mematikan atau sangat melemahkan, risiko kekambuhan juga dapat diperkirakan untuk keturunan dari orang tua yang terkena. Karena setiap penyakit multifaktorial memiliki jumlah dan jenis faktor risiko yang berbeda, risiko kekambuhan empiris berbeda-beda untuk setiap penyakit.

Kotak 1

Defek Tabung Saraf

Defek tabung saraf (NTDs), yang meliputi *anencephaly*, *spina bifida*, dan *encephalocele* (serta beberapa bentuk lain yang kurang umum), adalah salah satu kelas yang paling penting dari defek lahir, dan mereka terlihat pada 0,5 sampai 2 dari 1000 kehamilan. Prevalensi NTD di antara populasi yang berbeda sangat bervariasi, dengan tingkat yang sangat tinggi di antara beberapa populasi Cina utara (setinggi 6 atau lebih per 1000 kelahiran). Prevalensi NTDs telah menurun di banyak bagian Amerika Serikat dan Eropa selama tiga dekade terakhir, sebagian karena perubahan pola makan.

Biasanya tabung saraf menutup sekitar minggu keempat kehamilan. Defek dalam penutupan, atau pembukaan kembali tabung saraf berikutnya, menghasilkan defek tabung saraf. Spina bifida (Gbr. 5.3, A) adalah NTD yang paling sering diamati dan terdiri dari

penonjolan jaringan tulang belakang melalui kolom vertebral (jaringan biasanya mencakup meningen, sumsum tulang belakang, dan akar saraf). Sekitar 75% individu dengan spina bifida mengalami hidrosefalus sekunder, yang terkadang menyebabkan disabilitas intelektual. Kelumpuhan atau kelemahan otot, kurangnya kontrol sfingter, dan kaki pengkor sering diamati. Sebuah penelitian yang dilakukan di British Columbia menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup orang dengan spina bifida telah meningkat secara dramatis selama beberapa dekade terakhir. Kurang dari 30% orang yang lahir antara tahun 1952 dan 1969 bertahan hingga usia 10 tahun, sedangkan 65% dari mereka yang lahir antara tahun 1970 dan 1986 bertahan hingga usia ini. Anencephaly (lihat Gambar 3, *B*) ditandai dengan tidak adanya sebagian atau seluruhnya dari kubah kranial dan calvarium dan tidak adanya sebagian atau seluruhnya dari hemisfer serebri. Setidaknya dua pertiga dari bayi baru lahir dengan anencephaly lahir mati; pengiriman jangka tidak bertahan lebih dari beberapa jam atau hari.



GAMBAR 3 Spina Bifida dan Anencephaly. A, Spina bifida pada bayi baru lahir. B, Anencephaly, menunjukkan tidak adanya kubah kranial.

NTD diperkirakan muncul dari kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Pada sebagian besar populasi yang disurvei sejauh ini, risiko kekambuhan empiris untuk saudara kandung dari orang yang terkena berkisar antara 2% hingga 5%. Konsisten dengan model multifaktorial, risiko kekambuhan meningkat dengan tambahan saudara kandung yang terkena. Studi yang dilakukan di Inggris menunjukkan bahwa risiko kekambuhan saudara kandung adalah sekitar 5% ketika satu saudara terpengaruh dan 10% ketika dua saudara terpengaruh. Sebuah penelitian di Hungaria menunjukkan bahwa prevalensi keseluruhan NTD adalah 1 dari 300 kelahiran dan bahwa risiko kekambuhan saudara kandung adalah 3%, 12%, dan 25% setelah satu, dua, dan tiga keturunan yang terkena, masing-masing. Risiko kekambuhan cenderung sedikit lebih rendah pada populasi dengan tingkat prevalensi NTD yang lebih rendah, seperti yang diprediksi oleh model multifaktorial. Data risiko kekambuhan mendukung gagasan bahwa bentuk utama NTD disebabkan oleh faktor serupa. Sebuah konsepsi anencephalic meningkatkan risiko kekambuhan untuk konsepsi spina bifida berikutnya, dan sebaliknya.

NTD biasanya dapat didiagnosis sebelum lahir, kadang-kadang dengan USG dan biasanya dengan peningkatan kadar -fetoprotein (AFP) dalam serum ibu atau cairan ketuban. Lesi spina bifida dapat terbuka atau tertutup (yaitu, ditutupi dengan lapisan kulit). Janin dengan spina bifida terbuka lebih mungkin dideteksi dengan tes AFP.

Temuan epidemiologi utama adalah bahwa ibu yang

melengkapi diet mereka dengan asam folat pada saat pembuahan cenderung menghasilkan anak dengan NTD. Hasil ini telah direplikasi di beberapa populasi yang berbeda dan dengan demikian tampaknya terkonfirmasi dengan baik. Diperkirakan bahwa sebanyak 50% sampai 70% dari NTDs dapat dihindari hanya dengan suplementasi asam folat. (Suplemen vitamin prenatal tradisional memiliki efek yang kecil karena pemberian biasanya tidak dimulai sampai waktu setelah tabung saraf menutup.) Sekarang direkomendasikan bahwa semua wanita usia reproduksi melengkapi diet mereka dengan 0,4 mg asam folat setiap hari; banyak makanan di Amerika Serikat yang dilengkapi dengan asam folat. Akibatnya, tingkat folat rata-rata pada wanita AS telah dua kali lipat, dan kejadian defek tabung saraf telah menurun 30% sampai 50% dalam dekade terakhir.

Karena ibu kemungkinan akan menelan asam folat dalam jumlah yang sama dari satu kehamilan ke kehamilan berikutnya, defisiensi asam folat dapat menjelaskan setidaknya sebagian dari peningkatan risiko kekambuhan saudara kandung untuk NTD. Ini adalah contoh penting dari *nongenetik* faktor yang berkontribusi pada pengelompokan penyakit familial. Kemungkinan ada variasi genetik dalam menanggapi asam folat, yang membantu menjelaskan mengapa sebagian besar ibu dengan defisiensi asam folat tidak melahirkan anak dengan NTD dan mengapa beberapa yang mengonsumsi asam folat dalam jumlah yang cukup tetap melahirkan anak dengan NTD. Untuk mengatasi

masalah ini, para peneliti menguji hubungan antara NTD dan varian dalam beberapa gen yang produknya (misalnya, metilen tetrahidrofolat reduktase) terlibat dalam metabolisme asam folat.

Berbeda dengan kebanyakan penyakit gen tunggal, risiko kekambuhan untuk penyakit multifaktorial dapat berubah secara substansial dari satu populasi ke populasi lain karena frekuensi gen serta faktor lingkungan dapat berbeda di antara populasi (perhatikan perbedaan antara populasi London dan Belfast pada Tabel 1).

Kadang-kadang sulit untuk membedakan penyakit poligenik atau multifaktorial dari penyakit gen tunggal yang telah mengurangi penetrasi atau ekspresi variabel. Kumpulan data yang besar dan data epidemiologi yang baik diperlukan untuk membedakannya. Beberapa kriteria biasanya digunakan untuk mendefinisikan pewarisan multifaktorial.

Pertama, *risiko kekambuhan menjadi lebih tinggi jika lebih dari satu anggota keluarga terkena*. Misalnya, risiko kekambuhan saudara kandung untuk *defek septum ventrikel (VSD, sejenis defek jantung bawaan)* adalah 3% jika salah satu saudara kandung terkena VSD tetapi meningkat menjadi sekitar 10% jika dua saudara kandung telah didiagnosis menderita VSD. Tren yang

sama terlihat untuk penyakit multifaktorial lainnya seperti defek tabung saraf dan autisme. Sebaliknya, risiko kekambuhan untuk penyakit gen tunggal tetap sama terlepas dari jumlah saudara kandung yang terkena. Perlu ditekankan bahwa peningkatan ini tidak berarti bahwa risiko keluarga telah benar-benar *-berubah*. Sebaliknya, itu berarti ada lebih banyak informasi tentang risiko keluarga yang sebenarnya; karena mereka memiliki dua anak yang terkena dampak, mereka mungkin ditempatkan lebih tinggi pada distribusi tanggung jawab daripada keluarga dengan hanya satu anak yang terkena dampak. Dengan kata lain, mereka memiliki lebih banyak faktor risiko (genetik atau lingkungan) dan lebih mungkin untuk menghasilkan anak yang terkena.

Kedua, jika ekspresi penyakit dalam probandus lebih parah, risiko *kekambuhan lebih tinggi*. Ini sekali lagi konsisten dengan model kewajiban karena ekspresi yang lebih parah menunjukkan bahwa individu yang terkena dampak berada di ujung paling ujung dari distribusi kewajiban (lihat Gambar 2). Oleh karena itu, kerabatnya memiliki risiko lebih tinggi untuk mewarisi gen penyakit. Misalnya, terjadinya CL/P bilateral (kedua sisi) memberikan risiko kekambuhan yang lebih tinggi pada anggota keluarga daripada terjadinya sumbing unilateral

(satu sisi).

Ketiga, *risiko kekambuhan lebih tinggi jika probandusnya adalah jenis kelamin yang lebih jarang terkena* (lihat pembahasan sebelumnya tentang stenosis pilorus). Ini karena individu yang terkena dampak dari jenis kelamin yang kurang rentan biasanya berada pada posisi yang lebih ekstrim dalam distribusi kewajiban.

Keempat, *risiko kekambuhan penyakit biasanya menurun dengan cepat pada kerabat yang lebih jauh* (Tabel 2). Sedangkan risiko kekambuhan untuk penyakit gen tunggal menurun 50% dengan setiap tingkat hubungan (misalnya, penyakit autosomal dominan memiliki risiko kekambuhan 50% untuk saudara kandung, 25% untuk hubungan paman-keponakan, 12,5% untuk sepupu pertama), itu menurun jauh lebih cepat untuk penyakit multifaktorial. Ini mencerminkan fakta bahwa banyak gen dan faktor lingkungan harus bergabung untuk menghasilkan suatu sifat. Semua faktor risiko yang diperlukan tidak mungkin ada pada anggota keluarga yang kurang dekat hubungannya.

TABEL 2
REKURENSI RISIKO (%) UNTUK KERABAT
URUTAN PERTAMA, KEDUA, DAN KETIGA

URUTAN	RISIKO			
	URUTAN PERTAMA	URUTAN KEDUA	URUTAN KETIGA	POPULASI UMUM
Bibir sumbing/ palatum	4	0,7	0,3	0,1
Clubfoot	2,5	0,5	0,2	0,1
Dislokasi hip bawaan	5	0,6	0,4	0,2

Akhirnya, jika prevalensi penyakit pada suatu populasi adalah f , maka risiko terjadinya penyakit keturunan dan saudara kandung adalah kira-kira

$$\sqrt{f}$$

. Ini tidak berlaku untuk sifat-sifat gen tunggal karena risiko kekambuhannya sebagian besar tidak tergantung pada prevalensi populasi. Ini juga bukan aturan mutlak untuk sifat multifaktorial, tetapi banyak penyakit seperti itu cenderung sesuai dengan prediksi ini. Pemeriksaan risiko yang diberikan pada Tabel 5.2 menunjukkan bahwa tiga penyakit pertama

mengikuti prediksi dengan cukup baik. Namun, risiko saudara kandung yang diamati untuk penyakit keempat, autisme infantil, jauh lebih tinggi daripada yang diprediksi oleh \sqrt{r} .

Alam dan Pemeliharaan: Mengurai Pengaruh Gen dan Lingkungan

Anggota keluarga berbagi gen dan lingkungan yang sama. Kemiripan keluarga dalam sifat-sifat seperti tekanan darah mencerminkan baik gen (nature) dan lingkungan (nurture). Selama berabad-abad orang telah memperdebatkan kepentingan relatif dari kedua jenis faktor ini. Adalah suatu kesalahan, tentu saja, untuk melihat mereka sebagai saling eksklusif. Beberapa sifat hanya dipengaruhi oleh gen atau hanya oleh faktor lingkungan. Sebagian besar dipengaruhi oleh keduanya. Hal ini berguna untuk mencoba menentukan *relatif* pengaruh dari faktor genetik dan lingkungan (Gbr. 4). Ini dapat mengarah pada pemahaman yang lebih baik tentang etiologi penyakit. Ini juga dapat membantu dalam merencanakan strategi kesehatan masyarakat. Penyakit yang pengaruh genetiknya relatif kecil, seperti kanker paru-paru, dapat dicegah paling efektif melalui penekanan pada perubahan gaya hidup (menghindari tembakau). Ketika suatu penyakit memiliki komponen

genetik yang relatif lebih besar, seperti pada kanker payudara, pemeriksaan riwayat keluarga harus ditekankan selain modifikasi gaya hidup. Di sini, dua strategi penelitian ditinjau yang sering digunakan untuk memperkirakan pengaruh relatif gen dan lingkungan: studi kembar dan studi adopsi.



GAMBAR 4 Kontinum Penyakit Genetik. Beberapa penyakit (misalnya, cystic fibrosis) sangat ditentukan oleh gen, sedangkan yang lain (misalnya, penyakit menular) sangat ditentukan oleh faktor lingkungan.

Studi Kembar

Kembar terjadi dengan frekuensi sekitar 1 dari 100 kelahiran pada populasi kulit putih. Mereka sedikit lebih umum pada orang kulit hitam dan sedikit kurang umum di antara orang Asia. **Kembar monozigot (MZ, identik)** berasal ketika embrio yang sedang berkembang membelah untuk membentuk dua embrio yang terpisah tetapi identik. Karena secara genetik identik, kembar MZ adalah contoh klon alami. **Kembar dizigotik (DZ,**

fraternal) adalah hasil dari ovulasi ganda yang diikuti oleh pembuahan setiap sel telur oleh sperma yang berbeda. Jadi kembar dizigotik secara genetik tidak lebih mirip dari saudara kandung. Karena dibutuhkan dua sel sperma yang berbeda untuk membuahi kedua sel telur, maka kemungkinan setiap kembar DZ memiliki ayah yang berbeda. Sementara tingkat kembaran MZ konstan di seluruh populasi, tingkat kembaran DZ agak bervariasi. Kembar DZ meningkat dengan usia ibu sampai sekitar 40 tahun, setelah itu menurun.

Karena kembar MZ secara genetik identik, perbedaan apa pun di antara mereka seharusnya hanya disebabkan oleh efek lingkungan. Kembar MZ karenanya harus sangat mirip satu sama lain untuk sifat-sifat yang sangat dipengaruhi oleh gen. Kembar DZ memberikan perbandingan yang nyaman karena perbedaan lingkungan mereka harus serupa dengan kembar MZ, tetapi perbedaan genetik mereka sama besarnya dengan perbedaan antara saudara kandung. Studi kembar dengan demikian biasanya terdiri dari perbandingan antara kembar MZ dan DZ. Jika kedua anggota pasangan kembar memiliki sifat yang sama (misalnya, bibir sumbing), mereka dikatakan **konkordan**. Jika mereka tidak memiliki sifat yang sama, mereka **sumbang**. Untuk

sifat yang ditentukan sepenuhnya oleh gen, kembar MZ harus selalu sesuai, sedangkan kembar DZ harus lebih jarang, karena mereka, seperti saudara kandung, hanya berbagi 50% DNA mereka. Tingkat konkordansi mungkin berbeda antara pasangan kembar DZ lawan jenis dan pasangan DZ sesama jenis untuk beberapa sifat, seperti yang memiliki frekuensi berbeda pada pria dan wanita. Untuk sifat-sifat seperti itu, hanya pasangan kembar DZ sesama jenis yang harus digunakan ketika membandingkan tingkat kesesuaian MZ dan DZ, karena kembar MZ harus berjenis kelamin sama.

Tabel 3 memberikan tingkat kesesuaian untuk sejumlah sifat. Perhatikan bahwa tingkat kesesuaian untuk penyakit menular seperti campak cukup mirip pada kembar MZ dan DZ. Hal ini diperkirakan karena penyakit menular tidak mungkin dipengaruhi secara nyata oleh gen. Di sisi lain, tingkat kesesuaian cukup berbeda untuk *skizofrenia* dan *gangguan afektif bipolar*, menunjukkan komponen genetik yang cukup besar untuk penyakit ini. Korelasi MZ untuk dermatoglyphics (sidik jari), yang hampir seluruhnya ditentukan oleh gen, mendekati 1,0.

TABEL 5.3**RASIO KONKORDANSI PADA KEMBAR MZ DAN DZ
UNTUK SIFAT-SIFAT DIPILIH DAN PENYAKIT**

SIFAT ATAU PENYAKIT	RASIO KORKODANSI		
	KEMBAR MZ	KEMBAR DZ	HERITA BILITAS
Gangguan afektif (bipolar)	0,79	0,24>	1*
Gangguan afektif (unipolar)	0,54	0,19	0,7
Alkoholisme	0,6	<0,3	0,6
Autisme	0,92	0>	1
Tekanan darah (diastolik)†	0,58	0,27	0,62
Tekanan darah (sistolik)†	0,55	0,25	0,6
Persentase lemak tubuh†	0,73	0,22>	1
Indeks massa tubuh†	0,95	0,53	0,84
Bibir sumbing / langit-langit	0,38	0,08	0,6
Clubfoot	0,32	0,03	0,58
Dermatoglyphics (finger ridge count)†	0,95	0,49	0,92

Diabetes mellitus	0.45– 0.96	0.03– 0.37	>1
Diabetes mellitus (type 1)	0.55	–	–
Diabetes mellitus (type 2)	0.9	–	–
Epilepsy (idiopathic)	0.69	0.14	>1
Ketinggian [†]	0.94	0.44	1
Intelligence quotient (IQ) [†]	0.76	0.51	0.5
Measles	0.95	0.87	0.16
Multiple sclerosis	0.28	0.03	0.5
Myocardial infarction (males)	0.39	0.26	0.26
Infark miokard (females)	0.44	0.14	0.6
Skizofrenia	0.47	0.12	0.7
Spina bifida	0.72	0.33	0.78

*Beberapa heritabilitas memperkirakan lebih dari 1. Karena tidak mungkin untuk >100% variasi sifat ditentukan secara genetik, nilai ini mengindikasikan bahwa faktor lain, seperti faktor lingkungan harus dioperasikan.

[†]karena ini merupakan sifat kuantitatif, koefisien korelatif diberikan daripada rasio konkordansi

CATATAN: Heritabilitas, yang diartikan sebagai proporsi variasi sifat yang dikarenakan faktor genetik, bisa diukur sebagai $2(C_{MZ} - C_{DZ})$. Dimana C_{MZ} dan C_{DZ} adalah rasio konkordansi untuk kembar MZ dan DZ, secara berurutan. Gambar ini dikompilasi dari variasi luas sumber dan mewakili populasi Eropa dan US.

Pada satu waktu, kembar diperkirakan dapat menyediakan “alam laboratorium” yang natural dalam rangka untuk menentukan pengaruh relatif dari genetik dan lingkungan, namun beberapa kesulitan muncul. Satu dari yang paling penting adalah asumsi bahwa lingkungan kembar MZ dan DZ mirip. Sebagaimana yang bisa diharapkan, kembar MZ seringkali diperlakukan mirip dengan kembar DZ. Suatu kesamaan lebih besar dalam lingkungan dapat membuat kembar MZ lebih konkordan untuk sifat, inflasi pengaruh yang tampak dari gen. Tambahan, kembar MZ bisa jadi lebih cenderung mencari jenis lingkungan yang sama, penguatan lebih lanjut pada kesamaan lingkungan. Di sisi lain, telah diperkirakan bahwa kembar MZ cenderung mengembangkan perbedaan kepribadian dalam upaya untuk menegaskan individualitasnya.

Studi Adopsi

Studi pada anak yang diadopsi juga digunakan untuk memperkirakan kontribusi genetik pada sifat multifaktorial. anak yang lahir dari orang tua yangn memiliki penyakit namun kemudian diadopsi oleh keluarga yang tidak memiliki penyakit bisa menunjukkan apakah anak-anak ini mengembangkan penyakit tersebut. Pada beberapa kasus seperti anak yang mengembangkan penyakit lebih sering dari populasi kontrol komparatif (mis. anak adopsi yang lahir dari orang tua yang *tidak* memiliki penyakit). Ini menyediakan beberapa bukti bahwa gen bisa jadi terlibat dalam penyebab dari penyakit, karena anak adopsi tidak berbagi lingkungan dengan orang tua alami mereka. Contohnya, sekitar 8% hingga 10% anak adopsi dari orang tua skizofrenia mengembangkan skizofrenia, dimana hanya 1% anak adopsi dari orang tua yang tidak terkena mengembangkan skizofrenia.

Sebagaimana dengan studi kembar, beberapa perhatian harus dilatih untuk menerjemahkan hasil dari studi adopsi. Pertama, pengaruh lingkungan prenatal bisa memiliki efek jangka panjang pada anak adopsi. Kedua, anak kadang diadopsi setelah berusia beberapa tahun, memastukan bahwa pengaruh lingkungan bisa jadi terpisah dari orang tua alami. Akhirnya, agensi

adopsi kadangkala mencoba mencocokkan orang tua adoptif dengan orang tua alami dalam istilah latar belakang, status sosioekonomik, dan faktor lain. Seluruh faktor ini dapat memperbesar pengaruh yang tampak dari keturunan biologis.

Reservasi ini, seperti yang dirangkum pada studi kembar, menggarisbawahi keperluan akan perhatian dalam konklusi dasar pada kembar dan studi adopsi. Pendekatan ini tidak menyediakan ukuran definitif dari peran gen dalam penyakit multifaktorial, juga tidak bisa mengidentifikasi gen spesifik yang bertanggungjawab untuk penyakit. Gantinya, mereka menyediakan tujuan yang berguna dalam menyediakan indikasi preliminari dari perluasan semacam penyakit multifaktorial yang bisa disebabkan oleh faktor genetik. Teknik molekuler canggih sedang digunakan untuk identifikasi gen spesifik yang mendasari predisposisi terhadap penyakit multifaktorial.

Diskusi ini sebaiknya memperjelas bahwa banyak penyakit umum bukan merupakan hasil dari baik itu genetik atau lingkungan. Gantinya, faktor genetik dan nongenetik biasanya berinteraksi untuk memengaruhi kemiripan seseorang dalam mengembangkan penyakit tertentu. Pada beberapa kasus predisposisi genetik bisa berinteraksi dengan faktor lingkungan untuk

meningkatkan risiko akuisis penyakit menjadi level yang jauh lebih tinggi dibandingkan satu faktor saja yang bekerja. Contoh baik dari **interaksi gen-lingkungan** diberikan oleh defisiensi alfa 1 antitripsin, kondisi genetik yang menyebabkan emfisema pulmonal dan sangat diperberat oleh merokok (Kotak 2).

Kotak 2

Defisiensi α_1 -antitripsin: Interaksi Gen dan Lingkungan-Gaya Hidup

Defisiensi α_1 -antitripsin (AAT) adalah salah satu gangguan resesif autosomal yang umum di antara sebagian besar kulit putih, mempengaruhi sekitar 1 2500 anggota dari kelompok etnis ini. AAT, disintesis terutama di hati, adalah inhibitor protease serin. Itu mengikat tripsin, seperti namanya. Namun, AAT mengikat lebih kuat pada neutrofil elastase, suatu protease yang diproduksi oleh neutrofil (sejenis leukosit) sebagai respons terhadap infeksi dan iritasi. Ia melakukan peran pengikatan dan penghambatannya terutama di saluran pernapasan bagian bawah, di mana ia mencegah elastase mencerna septi alveolar paru-paru.

Individu dengan kurang dari 10% sampai 15% dari tingkat normal aktivitas AAT akan mengalami kerusakan paru-paru yang signifikan dan biasanya mengembangkan emfisema selama 30-an, 40-an, atau 50-an. Selain itu, setidaknya 10% mengembangkan sirosis hati sebagai

akibat dari akumulasi molekul varian AAT di hati; Kekurangan AAT menyumbang hampir 20% dari semua kasus sirosis hati nonalkohol di Amerika Serikat. Ciri penting dari penyakit ini adalah bahwa perokok dengan defisiensi AAT mengembangkan emfisema jauh lebih awal daripada bukan perokok. Ini karena asap rokok mengiritasi jaringan paru-paru, meningkatkan sekresi neutrofil elastase. Pada saat yang sama menginaktivasi AAT, sehingga penghambatan elastase juga berkurang. Satu studi menunjukkan bahwa usia rata-rata kelangsungan hidup bukan perokok dengan defisiensi AAT adalah 62 tahun, sedangkan hanya 40 tahun untuk perokok dengan penyakit ini. Karena kombinasi dari merokok (faktor lingkungan) dan mutasi AAT (faktor genetik) menghasilkan penyakit yang lebih parah daripada salah satu faktor saja, ini adalah contoh interaksi gen-lingkungan.

Biasanya, defisiensi AAT diuji terlebih dahulu dengan uji langsung untuk penurunan konsentrasi serum AAT. Karena berbagai kondisi dapat menurunkan kadar AAT serum, pengujian tambahan, melalui sejenis elektroforesis protein atau pengujian DNA, dilakukan untuk memastikan diagnosis defisiensi AAT. Tes DNA langsung menjadi layak dengan identifikasi *SERPINA1*, gen yang mengkode AAT. Lebih dari 100 mutasi *SERPINA1* telah diidentifikasi, tetapi hanya 2 varian missense, berlabel alel S dan Z, yang umum dan signifikan secara klinis. Sekitar 95% kasus defisiensi AAT adalah ZZ homozigot atau SZ

heterozigot. Genotipe yang terakhir umumnya menghasilkan gejala penyakit yang kurang parah. Dua penelitian besar telah menunjukkan bahwa risiko mengembangkan emfisema di antara ZZ homozigot adalah 70% untuk bukan perokok dan 90% untuk perokok.

Genetika Penyakit Umum

Beberapa gangguan multifaktorial umum, malformasi kongenital, menurut definisi sudah ada sejak lahir. Lainnya, termasuk penyakit jantung, kanker, diabetes, dan sebagian besar gangguan kejiwaan, terlihat terutama pada remaja dan orang dewasa. Karena kelainan ini kompleks, mengungkap genetika mereka adalah tugas yang menakutkan. Meskipun demikian, kemajuan signifikan sedang dibuat.

Malformasi Kongenital

Penyakit bawaan sudah ada sejak lahir. Sekitar 2% bayi baru lahir datang dengan malformasi kongenital; sebagian besar multifaktorial dalam etiologinya. Tabel 5.4 mencantumkan beberapa malformasi kongenital yang lebih umum. Risiko kekambuhan saudara kandung untuk sebagian besar gangguan ini berkisar antara 1% hingga 5%.

TABEL 5.4

**RASIO PREVALENSI MALFORMASI KONGENITAL
YANG UMUM PADA KULIT PUTIH**

GANGGUAN	PREVALENSI PER 1000 KELAHIRAN (PERKIRAAN)
Bibir sumbing / palatum	1
Clubfoot	1
Defek jantung kongenital	4-8
Hidrosefalus	0,5-2,5
Palatum sumbing terisolasi	0,4
Defek tabung safar	1-3
Stenosis pilorus	3

Beberapa bawaan malformasi, seperti CL/P dan stenosis pilorus, relatif mudah diperbaiki sehingga tidak dianggap sebagai masalah serius. Lainnya, seperti defek tabung saraf, biasanya memiliki konsekuensi yang lebih parah. Meskipun beberapa kasus malformasi kongenital

terjadi tanpa adanya masalah lain, cukup umum mereka dikaitkan dengan gangguan lain. Misalnya, hidrosefalus dan kaki pengkor sering terlihat sekunder akibat spina bifida, CL/P sering terlihat pada bayi dengan trisomi 13, dan defek jantung bawaan terlihat pada anak-anak dengan banyak gangguan lain, termasuk sindrom Down.

Faktor lingkungan juga menyebabkan beberapa malformasi kongenital. Contohnya adalah thalidomide, obat penenang yang digunakan selama kehamilan pada awal 1960-an. Ketika tertelan selama awal kehamilan obat ini sering menyebabkan **phocomelia** (anggota badan yang sangat pendek) pada bayi. Paparan ibu terhadap asam retinoat, yang digunakan untuk mengobati jerawat, dapat menyebabkan defek bawaan pada jantung, telinga, dan sistem saraf pusat. Infeksi rubella ibu dapat menyebabkan defek jantung bawaan.

Gangguan Multifaktorial pada Populasi Dewasa

Sampai baru-baru ini, sangat sedikit yang diketahui tentang gen spesifik yang bertanggung jawab atas penyakit umum pada orang dewasa. Dengan laboratorium yang lebih kuat dan teknik analitik yang sekarang tersedia, situasi ini berubah. Bagian ini

mengulas kemajuan terkini dalam memahami genetika dari penyakit-penyakit utama yang umum pada orang dewasa. Tabel 5 memberikan perkiraan angka prevalensi untuk gangguan ini di Amerika Serikat.

TABEL 5
PREVALENSI PENYAKIT UMUM ORANG DEWASA DI
AMERIKA SERIKAT

PENYAKIT	JUMLAH TERDAMPAK (PERKIRAAN)
Alkoholisme	14 juta
Penyakit Alzheimer	4 juta
Arthritis	43 juta
Asma	17 juta
Kanker	8 juta
Penyakit kardiovaskular (semua bentuk)	
Penyakit arteri koroner	13 juta
Gagal jantung kongestif	5 juta
Bawaan defek	1 juta
Hipertensi	50 juta
Stroke	5 juta

Depresi dan gangguan bipolar	17 juta
Diabetes (tipe 1)	1 juta
Diabetes (tipe 2)	15 juta
Epilepsi	2,5 juta
Multiple sclerosis	350.000
Obesitas*	60 juta
Penyakit Parkinson	500.000
Psoriasis	3-5 juta
Skizofrenia	2 juta

* Indeks massa tubuh >30.

Penyakit Jantung Koroner

Telah diketahui dengan baik bahwa penyakit jantung koroner (PJK) adalah pembunuh utama orang Amerika, terhitung sekitar 25% dari semua kematian di Amerika Serikat. Hal ini disebabkan oleh *aterosklerosis* (penyempitan akibat pembentukan lesi yang mengandung lipid) dari arteri koroner. Penyempitan ini menghambat aliran darah ke jantung dan akhirnya dapat mengakibatkan *infark miokard* (penghancuran jaringan jantung yang disebabkan oleh suplai oksigen

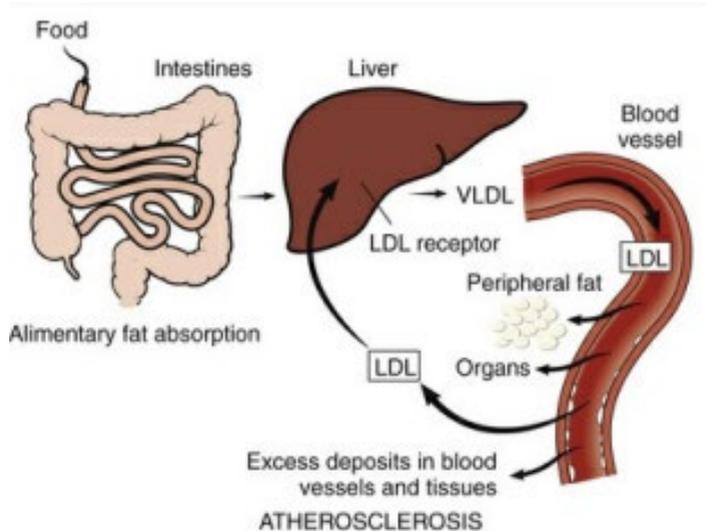
yang tidak memadai). Ketika aterosklerosis terjadi di arteri yang memasok darah ke otak, *stroke* dapat terjadi. Banyak faktor risiko penyakit jantung telah diidentifikasi, termasuk obesitas, merokok, hipertensi, peningkatan kadar kolesterol, dan riwayat keluarga yang positif (biasanya didefinisikan sebagai memiliki satu atau lebih kerabat tingkat pertama yang terkena). Banyak penelitian telah meneliti peran riwayat keluarga dalam PJK, dan mereka menunjukkan bahwa individu dengan riwayat keluarga positif dua sampai tujuh kali lebih mungkin untuk memiliki penyakit jantung daripada individu tanpa riwayat keluarga (ini akan menjadi risiko relatif dari penyakit jantung). Penyakit jantung sebagai akibat dari riwayat keluarga yang positif). Umumnya, studi ini juga menunjukkan bahwa risiko meningkat jika (1) ada lebih banyak kerabat yang terkena dampak; (2) kerabat atau kerabat yang terkena dampak adalah perempuan (jenis kelamin yang lebih jarang terkena) daripada laki-laki; dan (3) usia awitan pada kerabat yang terkena adalah dini (sebelum 55 tahun). Misalnya, satu penelitian menunjukkan bahwa pria berusia antara 20 dan 39 tahun memiliki risiko relatif 3 untuk PJK jika mereka memiliki satu kerabat tingkat pertama yang terkena. Risiko relatif meningkat

menjadi 13 jika dua kerabat tingkat pertama terkena PJK sebelum usia 55 tahun.

Apa peran gen dalam pengelompokan familial penyakit jantung? Karena peran kunci lipid dalam aterosklerosis, banyak penelitian berfokus pada penentuan genetik berbagai lipoprotein. Kemajuan penting dalam bidang ini adalah identifikasi beberapa gen yang mengkode pemrosesan lipoprotein densitas rendah dan, ketika bermutasi, dapat menyebabkan *hiperkolesterolemia familial* (Kotak 3). Banyak gen lain yang terlibat dalam variasi lipid, koagulasi, dan hipertensi telah diidentifikasi, termasuk beberapa gen yang mengkode apolipoprotein (komponen protein lipoprotein) (Tabel 6). Analisis fungsional dari gen-gen ini mengarah pada peningkatan pemahaman, dan pada akhirnya pengobatan yang lebih efektif, dari PJK.

Kotak 3

Hiperkolesterolemia Keluarga



Hiperkolesterolemia familial dominan autosomal (FH) merupakan penyebab penting penyakit jantung, terhitung sekitar 5% dari infark miokard pada individu kurang dari 60 tahun. FH adalah salah satu gangguan autosomal dominan yang paling umum: di sebagian besar populasi yang disurvei hingga saat ini, sekitar 1 dari 500 orang adalah heterozigot. Kadar kolesterol plasma kira-kira dua kali lebih tinggi dari normal (yaitu, sekitar 300 sampai 400 mg/dL), mengakibatkan aterosklerosis yang dipercepat secara substansial dan deposit kolesterol yang khas pada kulit dan tendon (*xanthomas* [Gambar 5.5]). Data yang dikumpulkan dari lima penelitian menunjukkan bahwa sekitar 75% pria dengan FH mengembangkan penyakit

koroner, dan 50% mengalami infark miokard fatal pada 60 tahun. Persentase yang sesuai untuk wanita lebih rendah (45% dan 15%) karena wanita umumnya mengembangkan penyakit jantung pada usia yang lebih tua daripada pria.



GAMBAR 5 Xantoma. Deposit lemak, disebut sebagai xanthomas seperti yang terlihat di sini pada buku-buku jari, sering ditemukan pada individu dengan familial hiperkolesterolemia.

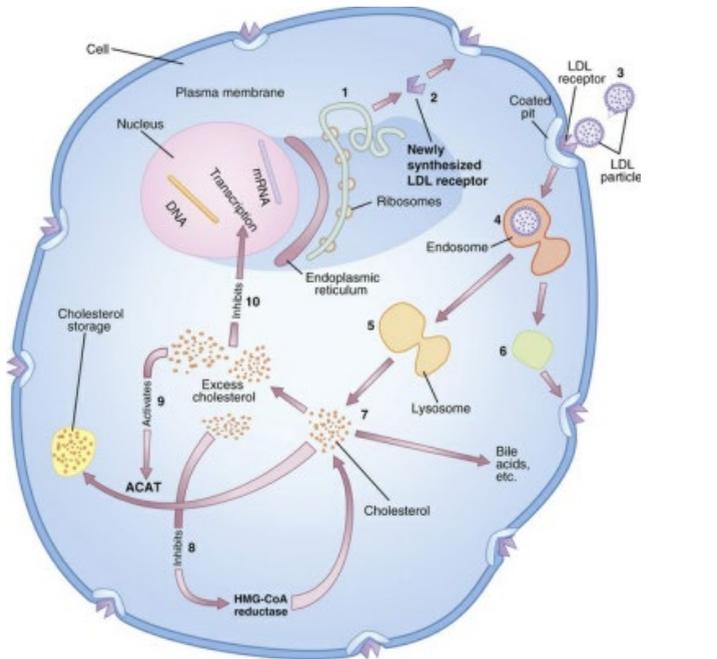
Konsisten dengan prediksi Hardy-Weinberg, sekitar 1 dari 1 juta kelahiran adalah homozigot untuk gen FH. Homozigot jauh lebih parah terpengaruh, dengan kadar kolesterol berkisar antara 600 sampai 1200

mg/dL. Sebagian besar mengalami infark miokard sebelum usia 20 tahun, dan infark miokard pada usia 18 bulan telah dilaporkan. Jika tidak diobati, sebagian besar homozigot FH mati sebelum usia 30 tahun.

Semua sel membutuhkan kolesterol sebagai komponen membran plasmanya. Mereka dapat mensintesis kolesterol mereka sendiri atau, lebih disukai, mendapatkannya dari lingkungan ekstraseluler, di mana kolesterol itu dibawa terutama oleh low-density lipoprotein (LDL). Dalam proses yang dikenal sebagai *endositosis*, kolesterol yang terikat LDL dibawa ke dalam sel melalui reseptor LDL pada permukaan sel (Gbr. 5.6). FH paling sering disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor LDL fungsional pada permukaan sel. Kurangnya jumlah reseptor LDL yang normal, penyerapan kolesterol seluler berkurang dan kadar kolesterol yang bersirkulasi meningkat.

Banyak dari apa yang kita ketahui tentang endositosis telah dipelajari melalui studi reseptor LDL. Proses endositosis dan pemrosesan LDL dalam sel dijelaskan secara rinci pada Gambar 6. Proses-proses ini menghasilkan pengaturan kadar kolesterol di

dalam sel, dan juga mempengaruhi tingkat kolesterol yang bersirkulasi.



GAMBAR 6 Proses Endositosis yang Dimediasi

Reseptor. Angka dalam kurung sesuai dengan angka yang ditunjukkan pada gambar. 1, Lipoprotein densitas rendah (LDL) Reseptor, yang merupakan glikoprotein, disintesis dalam retikulum endoplasma sel. 2, Dari sini, mereka melewati aparatus Golgi ke permukaan sel, di mana bagian dari reseptor menonjol di luar sel. 3, Partikel LDL yang bersirkulasi diikat oleh reseptor LDL dan terlokalisasi di lekukan permukaan sel yang

disebut *lubang berlapis* (dinamakan demikian karena dilapisi dengan protein yang disebut *klatrin*). 4, Lubang dilapisi invaginas, membawa partikel LDL di dalam sel. 5, Begitu berada di dalam sel, partikel LDL dipisahkan dari reseptor, dibawa ke dalam lisosom, dan dipecah menjadi konstituennya oleh enzim lisosom. 6, Reseptor LDL disirkulasikan kembali ke permukaan sel untuk mengikat partikel LDL lain (setiap reseptor LDL melewati siklus ini kira-kira sekali setiap 10 menit bahkan jika tidak ditempati oleh partikel LDL). 7, Kolesterol bebas dilepaskan dari lisosom untuk dimasukkan ke dalam membran sel atau dimetabolisme menjadi asam empedu atau steroid. Kelebihan kolesterol dapat disimpan di dalam sel sebagai ester kolesterol atau dikeluarkan dari sel dengan berasosiasi dengan high density lipoprotein (HDL). 8, Ketika kadar kolesterol dalam sel meningkat, sintesis kolesterol seluler berkurang dengan penghambatan enzim pembatas laju 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (*HMG-CoA*) reduktase. 9, Meningkatnya kadar kolesterol juga meningkatkan aktivitas asil koenzim A (asil KoA): kolesterol asiltransferase (*ACAT*), enzim yang memodifikasi kolesterol untuk disimpan sebagai ester kolesterol. 10, Selain itu, jumlah reseptor LDL menurun dengan menurunkan tingkat transkripsi gen reseptor LDL itu sendiri. Ini menurunkan penyerapan kolesterol.

Identifikasi gen reseptor LDL pada tahun 1984 sangat penting dalam memahami dengan tepat bagaimana defek reseptor LDL menyebabkan FH. Lebih dari 1000 mutasi yang berbeda, termasuk substitusi missense dan nonsense serta penyisipan dan penghapusan, telah diidentifikasi dalam gen reseptor LDL. Ini dapat dikelompokkan menjadi lima kelas besar sesuai dengan efeknya pada aktivitas reseptor. Mutasi kelas 1 tidak menghasilkan produk protein yang terdeteksi. Dengan demikian, heterozigot hanya akan menghasilkan setengah dari jumlah normal reseptor LDL. Mutasi kelas 2 pada gen reseptor LDL menghasilkan produksi reseptor LDL, tetapi diubah sedemikian rupa sehingga tidak dapat meninggalkan retikulum endoplasma. Hal ini akhirnya terdegradasi. Mutasi kelas 3 menghasilkan reseptor LDL yang mampu bermigrasi ke permukaan sel tetapi tidak mampu mengikat LDL secara normal. Mutasi kelas 4, yang relatif jarang, menghasilkan reseptor yang normal kecuali bahwa mereka tidak bermigrasi secara khusus ke lubang yang dilapisi dan dengan demikian tidak dapat membawa LDL ke dalam sel. Kelompok mutasi terakhir, kelas 5, menghasilkan reseptor LDL yang tidak dapat dipisahkan dari partikel LDL setelah masuk ke dalam sel. Reseptor tidak dapat kembali ke permukaan sel dan terdegradasi. Setiap kelas mutasi mengurangi jumlah reseptor LDL yang efektif, menghasilkan penurunan ambilan LDL dan karenanya meningkatkan kadar kolesterol yang bersirkulasi. Jumlah reseptor efektif berkurang sekitar

setengahnya pada heterozigot FH, dan homozigot hampir tidak memiliki reseptor LDL fungsional.

Memahami defek yang menyebabkan FH telah membantu mengembangkan terapi yang efektif untuk gangguan tersebut. Diet pengurangan kolesterol (terutama melalui pengurangan asupan lemak jenuh) hanya memiliki efek sederhana pada kadar kolesterol pada heterozigot FH. Karena kolesterol diserap kembali ke dalam usus dan kemudian didaur ulang melalui hati (tempat sebagian besar sintesis kolesterol terjadi), kadar kolesterol serum dapat dikurangi dengan pemberian asam empedu resin penyerap, seperti kolestiramin. Kolesterol yang diserap kemudian dikeluarkan. Sangat menarik bahwa resirkulasi yang berkurang dari usus menyebabkan sel-sel hati membentuk reseptor LDL tambahan, menurunkan kadar kolesterol yang bersirkulasi. Namun, penurunan konsentrasi kolesterol intraseluler juga merangsang sintesis kolesterol oleh sel-sel hati, sehingga penurunan kadar LDL plasma secara keseluruhan hanya sekitar 15% sampai 20%. Perawatan ini jauh lebih efektif bila dikombinasikan dengan agen yang mengurangi sintesis kolesterol dengan menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase (kelas obat "statin"). Penurunan sintesis menyebabkan produksi lebih lanjut dari reseptor LDL. Ketika terapi ini digunakan dalam kombinasi, kadar kolesterol serum pada heterozigot FH dapat dikurangi hingga mendekati kadar normal.

Gambaran tersebut kurang menggembirakan bagi homozigot FH. Terapi yang baru saja dibahas dapat meningkatkan eliminasi kolesterol dan mengurangi sintesisnya, tetapi sebagian besar tidak efektif karena homozigot memiliki sedikit atau tidak ada reseptor LDL. Transplantasi hati, yang menyediakan hepatosit yang memiliki reseptor LDL normal, telah berhasil dalam beberapa kasus, tetapi pilihan ini sering dibatasi oleh kurangnya donor. Pertukaran plasma, yang dilakukan setiap 1 hingga 2 minggu, dikombinasikan dengan terapi obat, dapat menurunkan kadar kolesterol sekitar 50%. Namun, terapi ini sulit untuk dilanjutkan dalam waktu lama. Terapi gen sel somatik, di mana hepatosit yang membawa gen reseptor LDL normal dimasukkan ke dalam sirkulasi portal, sekarang sedang diuji. Pada akhirnya mungkin terbukti menjadi pengobatan yang efektif untuk homozigot FH.

FH juga dapat disebabkan oleh mutasi yang diturunkan pada gen yang mengkode apolipoprotein B. Selain itu, sejumlah kecil kasus FH disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9), enzim yang berperan sebagai peran kunci dalam mendegradasi reseptor LDL. Mutasi gain-of-function pada *PCSK9* mengurangi jumlah reseptor LDL, menyebabkan FH. Mutasi kehilangan fungsi pada gen ini dapat meningkatkan jumlah reseptor LDL, menghasilkan kadar LDL yang beredar sangat rendah. Temuan ini telah mengarah pada pengembangan obat yang menghambat

aktivitas PCSK9, sehingga menurunkan kadar kolesterol LDL. Obat ini, yang telah disetujui untuk penggunaan klinis, dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sekitar 50% pada populasi umum orang dengan hiperkolesterolemia dan menghasilkan efek yang signifikan bahkan pada mereka yang menggunakan obat statin.

Kisah FH menggambarkan bagaimana penelitian medis telah memberikan kontribusi penting baik untuk pemahaman kita tentang biologi sel dasar dan kemajuan kita dalam terapi klinis. Proses endositosis yang diperantarai reseptor, yang sebagian besar dijelaskan oleh penelitian tentang defek reseptor LDL, sangat penting untuk proses seluler di seluruh tubuh. Sama pentingnya adalah bahwa penelitian ini, dengan mengklarifikasi bagaimana sintesis dan penyerapan kolesterol dapat dimodifikasi, telah menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam terapi untuk penyebab penting penyakit jantung ini. Penemuan mutasi langka pada PCSK9 telah menghasilkan obat penghambat PCSK9 yang mungkin bermanfaat bagi jutaan orang dengan kadar kolesterol tinggi.

TABEL 6

**GEN LIPOPROTEIN YANG DIKENAL
BERKONTRIBUSI PADA RISIKO PENYAKIT ARTERI
KORONER**

GEN	LOKASI KROMOSOM	FUNGSI DARI PRODUK PROTEIN
Apolipoprotein AI	11q	Komponen HDL; Kofaktor LCAT
Apolipoprotein A- A-IV	11q	Komponen kilomikron dan HDL; dapat mempengaruhi metabolisme HDL
Apolipoprotein C-III	11q	Variasi alelik terkait dengan hipertrigliseridemia
Apolipoprotein B	2p	Ligan untuk reseptor LDL; terlibat dalam pembentukan VLDL, LDL, IDL, dan kilomikron
Apolipoprotein D	2p	Komponen HDL
Apolipoprotein C-I	19q	Aktivasi LCAT
Apolipoprotein C-II	19q	Aktivasi lipoprotein lipase

Apolipoprotein E	19q	Ligand untuk reseptor LDL
Apolipoprotein A-II	1p	Komponen HDL
Reseptor LDL	19p	Ambilan partikel LDL sirkulasi
Lipoprotein(s)	6q	Transpor kolesterol
Lipoprotein lipase	8p	Hidrolisis lipid lipoprotein
Hepatik trigliserida lipase	15q	Hidrolisis lipid lipoprotein
LCAT	16q	Esterifikasi kolesterol
Protein transfer kolesterol ester	16q	Fasilitasi transfer kolesterol ester dan fosfolipid antara lipoprotein

HDL, lipoprotein densitas tinggi; *IDL*, lipoprotein densitas menengah; *LCAT*, lesitin kolesterol asiltransferase; *LDL*, lipoprotein densitas rendah; *VLDL*, lipoprotein densitas sangat rendah.

Diadaptasi sebagian dari King RA, Rotter JI, editor: *The genetic basis of common diseases*, ed 2, New York, 2002, Oxford University Press.

Faktor lingkungan, banyak yang mudah dimodifikasi, juga merupakan penyebab penting dari PJK. Bukti epidemiologi yang melimpah menunjukkan bahwa merokok dan obesitas meningkatkan risiko PJK, sedangkan olahraga dan diet rendah lemak jenuh menurunkan risiko. Memang, perkiraan penurunan 50% dalam prevalensi PJK di Amerika Serikat selama 40 tahun terakhir biasanya dikaitkan dengan penurunan proporsi orang dewasa yang merokok, penurunan konsumsi lemak jenuh, dan peningkatan penekanan pada olahraga dan umumnya gaya hidup yang lebih sehat.

Hipertensi

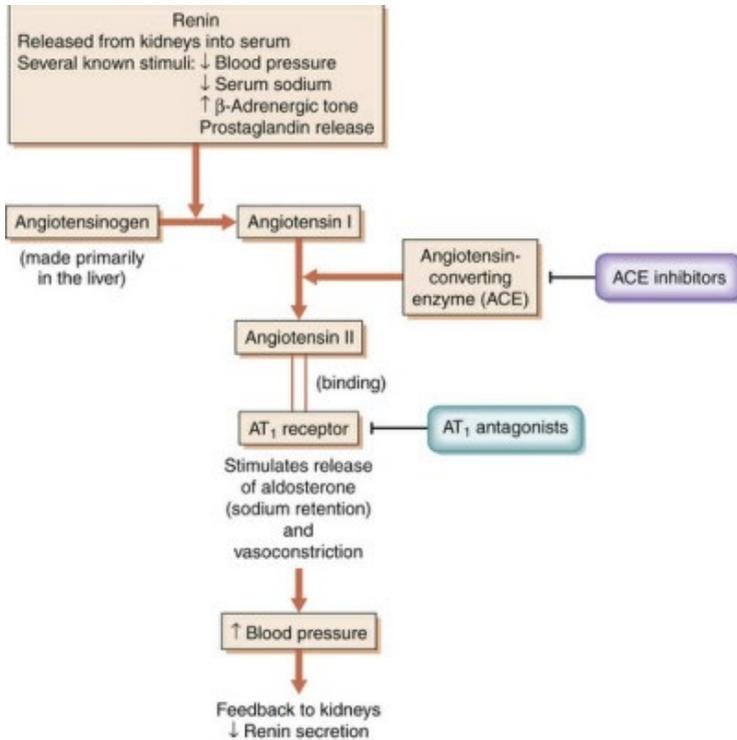
Hipertensi sistemik, yang memiliki prevalensi di seluruh dunia sekitar 25% sampai 30%, merupakan faktor risiko utama untuk penyakit jantung, stroke, dan penyakit ginjal. Studi korelasi tekanan darah dalam keluarga menunjukkan bahwa sekitar 20% sampai 40% variasi tekanan darah sistolik dan diastolik disebabkan oleh faktor genetik. Fakta bahwa angka ini secara substansial kurang dari 100% menunjukkan bahwa faktor lingkungan juga harus menjadi penyebab penting dari variasi tekanan darah. Faktor risiko lingkungan yang paling penting untuk hipertensi adalah peningkatan

asupan natrium, penurunan aktivitas fisik, stres psikososial, dan obesitas (tetapi, seperti yang akan dibahas nanti, faktor terakhir itu sendiri dipengaruhi oleh gen dan lingkungan).

Pengaturan tekanan darah adalah proses yang sangat kompleks yang dipengaruhi oleh banyak sistem fisiologis, termasuk berbagai aspek fungsi ginjal, transportasi ion seluler, dan fungsi jantung. Karena kompleksitas ini, banyak penelitian sekarang difokuskan pada komponen spesifik yang dapat mempengaruhi variasi tekanan darah, seperti sistem renin-angiotensin (terlibat dalam reabsorpsi natrium dan vasokonstriksi), vasodilator seperti oksida nitrat dan sistem kallikrein kinin, dan sistem transpor ion seperti addusin dan countertransport natrium litium (Gbr. 7). Faktor-faktor individu ini lebih mungkin berada di bawah kendali sejumlah kecil gen daripada tekanan darah itu sendiri, menyederhanakan tugas mengidentifikasi gen-gen ini dan perannya dalam regulasi tekanan darah. Misalnya, studi keterkaitan dan asosiasi telah melibatkan beberapa gen yang terlibat dalam sistem renin-angiotensin (misalnya, gen yang mengkode angiotensinogen, enzim pengubah angiotensin, reseptor angiotensin) dalam penyebab hipertensi.

Kanker

Kanker adalah penyebab kematian nomor dua di Amerika Serikat. Telah diketahui dengan baik bahwa banyak jenis kanker utama (misalnya, payudara, usus besar, prostat, ovarium) bergerombol kuat dalam keluarga. Ini disebabkan oleh gen yang diturunkan dan faktor lingkungan bersama. Meskipun banyak gen penyebab kanker sedang diisolasi, faktor lingkungan juga memainkan peran penting dalam menyebabkan kanker. Secara khusus, penggunaan tembakau diperkirakan mencapai sepertiga dari semua kasus kanker di Amerika Serikat, menjadikannya penyebab paling penting kanker yang diketahui. Biasanya, faktor lingkungan ini menyebabkan kanker dengan menciptakan mutasi somatik pada tipe sel tertentu. Dengan demikian, kanker dapat disebabkan baik oleh varian genetik yang diturunkan maupun oleh mutasi somatik yang tidak diwariskan yang diperoleh selama masa hidup seseorang.



GAMBAR 7 Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron.

(Dimodifikasi dari King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editor: *The genetic basic of common diseases*, New York, 1992, Oxford University Press.)

Kanker Payudara

Kanker payudara adalah kanker paling umum di kalangan wanita, mempengaruhi sekitar 12% wanita Amerika yang hidup sampai 85 tahun atau lebih.

Sebelumnya penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita, telah dilampaui oleh kanker paru-paru. Kanker payudara berkumpul dengan kuat dalam keluarga; misalnya, jika seorang wanita memiliki satu kerabat tingkat pertama yang terkena, risikonya terkena kanker payudara berlipat ganda. Risiko ini meningkat lebih lanjut jika usia onset pada kerabat yang terkena lebih awal dan jika kankernya bilateral (tumor di kedua payudara).

Bentuk dominan autosomal dari kanker payudara menyumbang sekitar 5% sampai 10% dari kasus kanker payudara di Amerika Serikat. Gen yang bertanggung jawab untuk bentuk kanker payudara ini telah diidentifikasi pada kromosom 17 (*BRCA1*) dan 13 (*BRCA2*), dan gen ini dapat diuji untuk mutasi penyebab kanker yang diturunkan. Wanita yang mewarisi mutasi pada *BRCA1* atau *BRCA2* mengalami risiko seumur hidup 50% hingga 80% terkena kanker payudara. *BRCA1* Mutasi juga meningkatkan risiko kanker ovarium di antara wanita (20% hingga 50% risiko seumur hidup), dan mereka memberikan sedikit peningkatan risiko kanker prostat dan usus besar. Mutasi *BRCA2* juga memberikan peningkatan risiko kanker ovarium (10% hingga 20% prevalensi seumur hidup). Sekitar 6% pria yang mewarisi mutasi *BRCA2*

akan mengembangkan kanker payudara, mewakili peningkatan 100 kali lipat risiko pada populasi pria secara umum. Evaluasi produk gen *BRCA1* dan *BRCA2*, yang keduanya terlibat dalam perbaikan asam deoksiribonukleat (DNA), menghasilkan bukti berharga tentang etiologi kanker payudara secara umum.

Meskipun mutasi *BRCA1* dan *BRCA2* adalah penyebab paling umum yang diketahui dari kanker payudara bawaan, penyakit ini juga dapat disebabkan oleh mutasi bawaan pada beberapa gen lain (misalnya, *CHK2*, *ATM*, *PALB2*, dan *TP53*). Mutasi germline pada gen penekan tumor yang disebut *PTEN* bertanggung jawab atas penyakit Cowden, yang ditandai dengan beberapa tumor jinak dan peningkatan kerentanan terhadap kanker payudara. Terlepas dari pentingnya gen-gen ini, harus ditekankan bahwa lebih dari 90% kasus kanker payudara tidak diturunkan sebagai penyakit mendelian.

Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah yang kedua setelah kanker paru-paru dalam jumlah kematian akibat kanker yang terjadi setiap tahun di Amerika Serikat, dengan sekitar 134.000 kasus baru (dan 49.000 kematian) diperkirakan pada tahun 2016. Sekitar 1 dari 21 orang

Amerika akan mengembangkan kanker kolorektal. Seperti kanker payudara, ia mengelompok dalam keluarga (pada kenyataannya, pengelompokan keluarga dari bentuk kanker ini dilaporkan dalam literatur medis sejak tahun 1881). Risiko kanker kolorektal pada orang dengan satu kerabat tingkat pertama yang terkena adalah dua hingga tiga kali lebih tinggi daripada populasi umum.

Agregasi familial ini sebagian disebabkan oleh subset kasus kanker kolorektal yang diturunkan sebagai sifat gen tunggal. Misalnya, *poliposis adenomatosa familial* terjadi pada sekitar 1 dari 8000 orang kulit putih. Gen yang bertanggung jawab untuk gangguan ini, *APC*, mengkodekan penekan tumor. Yang penting, mutasi somatik *APC* ditemukan pada setidaknya 85% dari semua tumor usus besar. Jadi meskipun mutasi *APC yang* diturunkan menyebabkan poliposis adenomatosa familial yang jarang, mutasi somatik terlibat dalam sebagian besar dari semua kanker kolorektal umum.

Kanker kolorektal nonpoliposis hereditas, yang dapat menyebabkan sebanyak 5% kasus kanker kolorektal, disebabkan oleh mutasi pada salah satu dari enam gen. Penelitian telah menunjukkan bahwa semua gen ini terlibat dalam proses vital perbaikan DNA. Ketika fungsi ini terganggu, mutasi penyebab kanker dapat bertahan

dalam sel, yang akhirnya mengarah pada pertumbuhan tumor.

Kasus kanker kolorektal lainnya kemungkinan disebabkan oleh interaksi kompleks dari banyak gen. Selain itu, faktor lingkungan, seperti diet tinggi lemak dan rendah serat, dianggap meningkatkan risiko kanker kolorektal.

Kanker Prostat

Kanker prostat adalah kanker kedua yang paling sering didiagnosis pada pria (setelah kanker kulit), dengan sekitar 220.000 kasus baru setiap tahun di Amerika Serikat. Kanker prostat menempati urutan kedua setelah kanker paru-paru sebagai penyebab kematian akibat kanker pada pria, menyebabkan lebih dari 27.000 kematian setiap tahun. Memiliki kerabat tingkat pertama yang terkena meningkatkan risiko terkena kanker prostat dengan faktor dua hingga tiga, dan heritabilitas kanker prostat diperkirakan sekitar 40%.

Usia onset yang relatif terlambat dari sebagian besar kasus kanker prostat (usia rata-rata 72 tahun) membuat analisis genetik menjadi sangat sulit. Namun, hilangnya heterozigositas (lihat Bab 12) telah diamati di sejumlah daerah genom di sel tumor prostat, mungkin menunjukkan adanya perubahan genetik di daerah ini.

Selain itu, studi asosiasi genome telah mengidentifikasi beberapa lusin polimorfisme yang terkait dengan risiko kanker prostat. Beberapa di antaranya terletak di kromosom 8q24, yang mengandung polimorfisme yang terkait dengan beberapa kanker lain juga (usus besar, pankreas, dan kerongkongan). Meskipun wilayah 8q24 tidak mengandung gen pengkode protein, ia mengandung elemen penambah yang mempengaruhi ekspresi onkogen *MYC*, yang terletak sekitar 250 kilobyte (kb) dari 8q24.

Faktor risiko nongenetik untuk kanker prostat mungkin termasuk diet tinggi lemak. Karena kanker prostat biasanya berkembang perlahan dan karena dapat dideteksi dengan pemeriksaan digital dan dengan tes antigen spesifik prostat (PSA), metastasis yang fatal biasanya dapat dicegah.

Identifikasi Gen Kanker

Teknik yang dikembangkan baru-baru ini, termasuk pengurutan DNA skala besar, telah mengidentifikasi ratusan gen yang bermutasi pada berbagai jenis kanker. Beberapa dari gen ini berkontribusi langsung pada keuntungan pertumbuhan tumor dan dianggap sebagai penyebab utama kanker. Sekitar 150 **gen driver** tersebut telah dijelaskan. Sejumlah besar gen

mengalami mutasi somatik selama tumorigenesis, tetapi gen ini tidak secara langsung memberikan keuntungan pertumbuhan pada sel; ini disebut **gen penumpang**. Gen yang bertanggung jawab untuk retinoblastoma (lihat Bab 4), yang biasanya bertindak sebagai "rem" pada pembelahan sel, adalah contoh dari gen driver yang terkenal. APC, Gen dibahas sebelumnya, adalah contoh lain.

Meskipun banyak jenis kanker, seperti retinoblastoma atau poliposis adenomatosa familial, relatif jarang, studi tentang gen penyebab telah memberikan banyak wawasan penting tentang sifat karsinogenesis secara umum. Ini dapat mengarah pada pengobatan dan pencegahan semua kanker yang lebih efektif.

Diabetes Mellitus.

Seperti gangguan lain yang dibahas dalam bab ini, etiologi diabetes mellitus adalah kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami. Namun demikian, kemajuan sedang dibuat dalam memahami dasar genetik dari kelainan ini, yang merupakan penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal. Kemajuan penting adalah pengakuan bahwa diabetes sebenarnya adalah kelompok gangguan yang heterogen, semua

ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Fokus di sini adalah pada dua jenis utama diabetes: tipe 1 (diabetes mellitus tergantung insulin [IDDM]) dan tipe 2 (diabetes mellitus tidak tergantung insulin [NIDDM]).

Diabetes Tipe 1.

Diabetes tipe 1, yang ditandai dengan infiltrasi sel T pankreas dan penghancuran sel beta penghasil insulin, biasanya (walaupun tidak selalu) muncul sebelum usia 40 tahun. Individu dengan diabetes tipe 1 harus menerima insulin eksogen untuk bertahan hidup. Selain infiltrasi sel T pankreas, autoantibodi dibentuk melawan sel pankreas; yang terakhir dapat diamati jauh sebelum gejala klinis terjadi. Temuan ini, bersama dengan hubungan yang kuat antara diabetes tipe 1 dan adanya beberapa alel kelas II kompleks histokompatibilitas utama, menunjukkan bahwa ini adalah penyakit autoimun. Selama beberapa dekade terakhir, kejadian diabetes tipe 1 telah meningkat secara substansial.

Saudara kandung dari individu dengan diabetes tipe 1 menghadapi peningkatan risiko yang substansial: sekitar 6%, dibandingkan dengan risiko sekitar 0,3% hingga 0,5% pada populasi umum. Risiko kekambuhan juga meningkat bila ada orang tua diabetes, meskipun

risiko ini bervariasi dengan jenis kelamin orang tua yang terkena. Risiko untuk keturunan dari ibu diabetes hanya 1% sampai 3%, sedangkan 4% sampai 6% untuk keturunan dari ayah diabetes (karena diabetes tipe 1 mempengaruhi laki-laki dan perempuan dalam proporsi yang kira-kira sama pada populasi umum, perbedaan risiko ini tidak konsisten dengan model ambang batas spesifik jenis kelamin untuk sifat multifaktorial). Studi kembar menunjukkan bahwa risiko empiris untuk kembar identik dari penderita diabetes tipe 1 berkisar antara 30% hingga 50%. Sebaliknya, tingkat kesesuaian untuk kembar dizigotik adalah 5% sampai 10%. Fakta bahwa diabetes tipe 1 tidak 100% sesuai di antara kembar identik menunjukkan bahwa faktor genetik tidak sepenuhnya bertanggung jawab atas kelainan tersebut. Ada bukti yang baik bahwa infeksi virus tertentu berkontribusi pada penyebab diabetes tipe 1 pada setidaknya beberapa individu, mungkin dengan mengaktifkan respon autoimun.

Hubungan alel MHC kelas II tertentu (lihat Bab 22) dan diabetes tipe 1 telah dipelajari secara ekstensif, dan diperkirakan bahwa alel-alel ini menyumbang sekitar 40% dari pengelompokan keluarga diabetes tipe 1. Sekitar 95% orang kulit putih dengan diabetes tipe 1 memiliki antigen leukosit manusia (HLA) (bagian dari

MHC), DR3, dan/atau alel DR4, sedangkan hanya sekitar 50% dari populasi kulit putih umum yang memiliki salah satu dari alel ini. Jika probandus dan saudara kandung yang terkena adalah heterozigot untuk alel DR3 dan DR4, risiko saudara kandung terkena diabetes tipe 1 hampir 20% (yaitu, sekitar 40 kali lebih tinggi daripada risiko pada populasi umum). Selain itu, keberadaan asam aspartat pada posisi 57 dari rantai HLA DQ sangat terkait dengan resistensi terhadap diabetes tipe 1. Faktanya, mereka yang tidak memiliki asam amino ini pada posisi 57 (dan sebaliknya homozigot untuk asam amino yang berbeda) adalah 100 kali lebih mungkin untuk mengembangkan diabetes tipe 1. Substitusi asam aspartat mengubah bentuk molekul HLA kelas II dan dengan demikian kemampuannya untuk mengikat dan menyajikan peptida ke sel T. Pengenalan sel T yang berubah dapat membantu melindungi individu dengan substitusi asam aspartat dari episode autoimun.

Gen insulin, yang terletak di lengan pendek kromosom 11, merupakan kandidat logis lain untuk kerentanan diabetes tipe 1. Polimorfisme di dalam dan di dekat gen ini telah diuji hubungannya dengan diabetes tipe 1. Diperkirakan bahwa variasi genetik yang diturunkan di wilayah insulin menyumbang sekitar 10%

dari pengelompokan keluarga diabetes tipe 1.

Banyak gen tambahan telah terbukti berhubungan dengan kerentanan terhadap diabetes tipe 1. Yang paling signifikan adalah sitotoksik limfosit terkait-4 (*CTLA4*), yang mengkode protein yang terlibat dalam regulasi proliferasi sel T, dan *PTPN22*, yang mengkode tirosin fosfatase spesifik limfoid yang secara negatif mengatur aktivasi sel T. Sangat menarik bahwa variasi pada gen yang terakhir telah dikaitkan dengan beberapa penyakit autoimun lainnya, termasuk lupus eritematosus sistemik (SLE), rheumatoid arthritis, dan penyakit tiroid autoimun.

Diabetes Tipe 2.

Diabetes tipe 2 menyumbang lebih dari 90% dari semua kasus diabetes dan mempengaruhi 10% sampai 20% dari populasi orang dewasa di banyak negara maju. Sejumlah fitur membedakannya dari diabetes tipe 1. Hampir selalu ada beberapa produksi insulin endogen pada orang dengan diabetes tipe 2, dan penyakit ini sering dapat berhasil diobati dengan modifikasi diet dan/atau obat-obatan oral. Orang dengan diabetes tipe 2 menderita resistensi insulin (yaitu, sel-sel mereka mengalami kesulitan dalam menggunakan insulin). Penyakit ini biasanya terjadi di antara orang-orang yang

lebih tua dari usia 40 dan, berbeda dengan diabetes tipe 1, terlihat lebih umum di antara orang gemuk. Insiden diabetes tipe 2 meningkat secara dramatis di kalangan remaja dan dewasa muda di negara maju, bagaimanapun, dan sangat berkorelasi dengan peningkatan insiden obesitas. Baik asosiasi MHC maupun autoantibodi biasanya tidak terlihat pada bentuk diabetes ini. Tingkat kesesuaian kembar monozigot secara substansial lebih tinggi daripada yang terlihat pada diabetes tipe 1, mulai dari 70% hingga 90% (karena ketergantungan usia, tingkat kesesuaian meningkat jika subjek yang lebih tua dipelajari). Risiko kekambuhan empiris untuk kerabat tingkat pertama dari kasus diabetes tipe 2 lebih tinggi daripada untuk tipe 1, umumnya berkisar antara 15% sampai 40%. Perbedaan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2 dirangkum dalam Tabel 7.

TABEL 7

**PERBANDINGAN FITUR UTAMA DIABETES TIPE 1
DAN TIPE 2**

FITUR	DIABETES TIPE 1	DIABETES TIPE 2
--------------	----------------------------	----------------------------

Usia onset	Biasanya <40 tahun	Biasanya >40 tahun (kecuali diabetes onset maturitas pada usia muda [MODY])
Produksi insulin	Tidak Ada	Parsial
Resistensi insulin	Tidak	Ya
Autoimunitas	Ya	Tidak
Obesitas	Tidak umum	Umum
Konkordansi kembar monozigotik (MZ)	0.55	0.90
Risiko kekambuhan saudara kandung	1-6%	10-15%

Ratusan penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi gen yang mungkin berkontribusi terhadap kerentanan diabetes tipe 2, dan hampir 100 gen sekarang diketahui terkait dengan risiko penyakit

ini. Faktor risiko penting adalah *TCF7L2*, yang mengkodekan faktor transkripsi yang terlibat dalam sekresi insulin. Sebuah varian dari *TCF7L2* dikaitkan dengan 50% peningkatan risiko terkena diabetes tipe 2. Sebuah hubungan yang signifikan juga telah diamati antara diabetes tipe 2 dan alel umum dari gen yang mengkode peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor-gamma (*PPAR-γ*), reseptor nuklir yang terlibat dalam diferensiasi adiposit dan metabolisme glukosa. Reseptor ini adalah target thiazolidinediones (TZDs), kelas obat yang biasa digunakan untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada mereka dengan diabetes tipe 2. Meskipun alel terkait penyakit hanya memberikan peningkatan 25% dalam risiko pengembangan diabetes tipe 2, itu ditemukan di lebih dari 75% individu keturunan Eropa dan dengan demikian membantu untuk menjelaskan proporsi yang signifikan dari kasus diabetes tipe 2. Variasi dalam *KCNJ11*, yang mengkodekan saluran kalium yang diperlukan untuk sekresi insulin yang dirangsang glukosa, memberikan tambahan 20% peningkatan kerentanan diabetes tipe 2. Hubungan antara kerentanan diabetes dan masing-masing gen ini telah banyak direplikasi di banyak populasi.

Dua faktor risiko terpenting untuk diabetes tipe 2 adalah riwayat keluarga yang positif dan obesitas; yang

terakhir meningkatkan resistensi insulin. Penyakit ini cenderung meningkat prevalensinya ketika populasi mengadopsi pola makan dan olahraga yang khas dari populasi AS dan Eropa. Peningkatan telah terlihat, misalnya, di antara imigran Jepang ke Amerika Serikat dan di antara beberapa penduduk asli Pasifik Selatan, Australia, dan Amerika. Beberapa penelitian, yang dilakukan pada subjek pria dan wanita, telah menunjukkan bahwa olahraga teratur secara substansial dapat menurunkan risiko seseorang terkena diabetes tipe 2, bahkan di antara individu dengan riwayat penyakit dalam keluarga. Ini sebagian karena olahraga mengurangi obesitas. Namun, bahkan tanpa penurunan berat badan, olahraga meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan toleransi glukosa.

Karena peningkatan dramatis obesitas di Amerika Serikat dan negara maju lainnya, prevalensi diabetes tipe 2 juga meningkat dengan cepat, dan rata-rata usia onset menurun. Sebagian kecil kasus diabetes tipe 2 terjadi pada awal kehidupan, seringkali sebelum usia 25 tahun, dan biasanya menunjukkan pewarisan dominan autosomal (tidak seperti kebanyakan kasus diabetes tipe 2). Bagian ini disebut *diabetes onset dewasa muda* (MODY). Studi silsilah MODY telah menunjukkan bahwa

sekitar setengah dari kasus penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada gen glukokinase. Glukokinase mengubah glukosa menjadi glukosa-6-fosfat di pankreas. Selain gen glukokinase, lima gen lain, yang semuanya terlibat dalam perkembangan pankreas atau pengaturan kadar insulin, kini telah terbukti menjadi penyebab MODY.

Obesitas

Obesitas paling sering didefinisikan sebagai indeks massa tubuh (BMI) lebih besar dari 30. (BMI didefinisikan sebagai W/H^2 , di mana W adalah berat dalam kilogram dan H adalah tinggi dalam meter.) Menggunakan kriteria ini, lebih dari satu-sepertiga orang dewasa Amerika mengalami obesitas, dan sepertiga tambahan kelebihan berat badan (BMI lebih besar dari 25 tetapi kurang dari 30). Proporsi orang dewasa dan anak-anak yang obesitas terus meningkat pesat. Meskipun obesitas itu sendiri bukanlah “penyakit”, obesitas merupakan faktor risiko penting untuk beberapa penyakit umum, termasuk penyakit jantung, stroke, diabetes tipe 2, dan kanker prostat, payudara, dan usus besar.

Seperti yang diharapkan, ada korelasi kuat antara obesitas pada orang tua dan anak-anak mereka. Ini

dapat dengan mudah dikaitkan dengan efek lingkungan yang umum: orang tua dan anak-anak biasanya memiliki kebiasaan diet dan olahraga yang sama. Namun, ada bukti bagus untuk komponen genetik juga. Empat studi adopsi masing-masing menunjukkan bahwa berat badan individu yang diadopsi berkorelasi secara signifikan dengan berat badan orang tua kandung mereka tetapi tidak dengan orang tua angkat mereka. Studi kembar juga memberikan bukti untuk efek genetik pada berat badan, dengan sebagian besar studi menghasilkan perkiraan heritabilitas antara 0,60 dan 0,80.

Penelitian, dibantu secara substansial oleh model tikus, telah menunjukkan bahwa banyak gen masing-masing berperan dalam obesitas manusia. Yang penting di antaranya adalah gen yang mengkode leptin (Yunani, “tipis”) dan reseptornya. Hormon leptin disekresikan oleh adiposit (sel penyimpanan lemak) dan berikatan dengan reseptor di hipotalamus, tempat pusat kendali nafsu makan tubuh. Kloning gen leptin manusia dan reseptornya mengarah pada prediksi optimis bahwa leptin bisa menjadi kunci penurunan berat badan pada manusia (tanpa dirasakan tidak enakya diet dan olahraga). Meskipun mutasi pada gen leptin manusia dan reseptornya telah diidentifikasi pada beberapa

manusia dengan obesitas berat (BMI >40), keduanya tampak sangat jarang. Uji klinis menggunakan leptin rekombinan telah menunjukkan penurunan berat badan moderat pada subset individu obesitas. Selain itu, leptin berpartisipasi dalam interaksi penting dengan komponen lain dari kontrol nafsu makan, seperti neuropeptida Y dan α -melanocyte-stimulating hormone dan reseptornya, reseptor melanocortin-4 (MC4R). Mutasi pada gen yang mengkode MC4R telah ditemukan pada 3% sampai 5% dari individu yang sangat gemuk. Homozigositas untuk varian DNA dalam *FTO* gen (yang terlihat pada 16% orang kulit putih) telah dikaitkan dengan 40% dan 70% peningkatan risiko kelebihan berat badan dan obesitas, masing-masing. Bukti terbaru menunjukkan bahwa *FTO* varian adalah bagian dari penambah yang mengikat *IRX* gen, yang terletak 2 juta pasangan basa jauhnya dari *FTO* dan terlibat dalam regulasi massa lemak. Identifikasi gen manusia ini mengarah pada pemahaman yang lebih baik tentang pengendalian berat badan alami pada manusia, dan pada akhirnya dapat mengarah pada perawatan yang efektif untuk beberapa kasus obesitas.

Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer (AD), yang bertanggung jawab untuk 60% sampai 70% dari kasus gangguan kognitif progresif di antara orang dewasa yang lebih tua, mempengaruhi sekitar 5% sampai 10% dari populasi yang lebih tua dari 65 tahun dan 40% dari populasi yang lebih tua. dari 85 tahun. Karena penuaan populasi, jumlah orang Amerika dengan AD diperkirakan akan meningkat secara substansial selama dekade mendatang. AD ditandai dengan demensia progresif dan kehilangan memori dan dengan pembentukan plak amiloid dan kusut neurofibrillary di otak, terutama di korteks serebral dan hipokampus. Plak dan kusut menyebabkan hilangnya saraf progresif, dan kematian biasanya terjadi dalam waktu 7 sampai 10 tahun setelah munculnya gejala pertama.

Risiko mengembangkan DA berlipat ganda pada individu yang memiliki kerabat tingkat pertama yang terkena. Meskipun sebagian besar kasus tampaknya tidak disebabkan oleh lokus tunggal, sekitar 10% mengikuti mode transmisi dominan autosomal. Sekitar 3% sampai 5% dari kasus AD terjadi sebelum usia 65 tahun dan dianggap onset dini; ini jauh lebih mungkin untuk diwariskan secara autosomal dominan.

AD adalah kelainan genetik yang heterogen. Sekitar setengah dari kasus onset dini dapat dikaitkan dengan mutasi pada salah satu dari tiga gen, yang semuanya mempengaruhi deposisi amiloid- β .

Dua gen, presenilin 1 (*PS1*) dan presenilin 2 (*PS2*), sangat mirip satu sama lain, dan produk proteinnya terlibat dalam pembelahan protein prekursor amiloid- β (APP). Ketika APP tidak dibelah secara normal, bentuk panjangnya terakumulasi secara berlebihan dan disimpan di otak. Ini dianggap sebagai penyebab utama AD. Mutasi pada *PS1* biasanya menghasilkan AD onset dini, dengan kemunculan gejala pertama pada dekade kelima kehidupan.

Sejumlah kecil kasus AD awitan dini disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode APP itu sendiri, yang terletak di kromosom 21. Mutasi ini mengganggu tempat pembelahan normal di APP, sekali lagi menyebabkan akumulasi produk protein yang lebih panjang. Sangat menarik bahwa gen ini hadir dalam tiga salinan pada individu trisomi 21, di mana salinan gen tambahan menyebabkan deposisi amiloid dan terjadinya DA pada mereka dengan sindrom Down. Sekuensing DNA throughput tinggi (teknik yang memungkinkan pengurutan sejumlah besar DNA sekaligus) penelitian telah mengungkapkan alel dalam

APP yang protektif terhadap penyakit Alzheimer dan dapat membantu mencegah penurunan kognitif.

Faktor risiko penting untuk bentuk DA onset lambat yang lebih umum adalah variasi alel pada apolipoprotein E (*APOE*) lokus, yang memiliki tiga alel utama: 2, 3, dan 4. Studi yang dilakukan pada populasi yang beragam telah menunjukkan bahwa orang yang memiliki satu copy dari $\epsilon 4$ alel setidaknya 2 sampai 5 kali lebih mungkin untuk mengembangkan AD, sedangkan orang-orang dengan dua salinan alel ini setidaknya 5 sampai 10 kali lebih mungkin untuk mengembangkan AD. Risikonya agak bervariasi menurut populasi, dengan risiko terkait $\epsilon 4$ yang lebih tinggi terkait pada orang Eropa dan Jepang dan risiko yang relatif lebih rendah pada orang Hispanik dan kulit hitam. Meskipun hubungan yang kuat antara $\epsilon 4$ dan AD, sekitar setengah dari individu yang mengembangkan akhir-onset AD tidak memiliki salinan $\epsilon 4$ alel, dan banyak yang homozigot untuk $\epsilon 4$ tetap bebas dari AD bahkan pada usia lanjut. Produk protein apolipoprotein E tidak terlibat dalam pembelahan APP tetapi tampaknya terkait dengan pembersihan amiloid dari otak.

Alkoholisme

Pada titik tertentu, alkoholisme didiagnosis pada sekitar 10% pria dewasa dan 3% hingga 5% wanita dewasa di Amerika Serikat. Biaya nasional alkoholisme, dalam hal produktivitas yang hilang dan biaya medis langsung, adalah sekitar \$250 miliar per tahun. Lebih dari 100 penelitian telah menunjukkan bahwa penyakit ini berkelompok dalam keluarga. Risiko mengembangkan alkoholisme di antara individu dengan satu orang tua yang terpengaruh adalah tiga hingga lima kali lebih tinggi daripada mereka yang memiliki orang tua yang tidak terpengaruh.

Kebanyakan studi kembar telah menghasilkan tingkat kesesuaian untuk kembar DZ kurang dari 30% dan tingkat kesesuaian untuk kembar MZ lebih dari 60%. Studi adopsi telah menunjukkan bahwa keturunan dari orang tua alkoholik, bahkan ketika dibesarkan oleh orang tua nonalkohol, memiliki empat kali lipat peningkatan risiko mengembangkan gangguan tersebut. Untuk mengontrol kemungkinan efek prenatal pada ibu alkoholik, beberapa penelitian hanya memasukkan keturunan dari ayah alkoholik. Hasilnya tetap sama. Satu studi menunjukkan bahwa keturunan dari orang tua nonalkohol, ketika dibesarkan oleh pecandu alkohol, *tidak* memiliki peningkatan risiko

mengembangkan alkoholisme. Data ini berpendapat bahwa mungkin ada varian genetik yang mempengaruhi beberapa orang untuk alkoholisme.

Telah lama diketahui bahwa respons fisiologis seseorang terhadap alkohol dapat dipengaruhi oleh variasi enzim kunci yang bertanggung jawab untuk metabolisme alkohol: alkohol dehidrogenase (ADH), yang mengubah etanol menjadi asetaldehida; dan aldehid dehidrogenase (ALDHs), yang mengubah asetaldehida menjadi asetat. Secara khusus, alel *ALDH2* gen (*ALDH2*2*) menghasilkan akumulasi asetaldehida yang berlebihan dan dengan demikian menyebabkan wajah memerah, mual, palpitasi, dan kepala terasa ringan. Karena efek yang tidak menyenangkan ini, individu yang memiliki *ALDH2*2* alel sangat kecil kemungkinannya untuk menjadi pecandu alkohol. Alel "pelindung" ini umum di beberapa populasi Asia tetapi jarang di populasi lain.

Sejumlah gen lain dikaitkan dengan kerentanan terhadap kecanduan alkohol, termasuk gen yang mengkode komponen reseptor asam gamma-aminobutirat (GABA). Temuan ini secara biologis masuk akal, karena sistem neurotransmitter GABA menghambat sinyal rangsang di neuron, memberikan efek menenangkan. Alkohol telah terbukti

meningkatkan pelepasan GABA, dan variasi alel pada gen reseptor GABA dapat memodulasi efek ini.

Harus digarisbawahi bahwa gen dapat meningkatkan seseorang *kerentananterhadap* alkoholisme. Jelas ini adalah penyakit yang membutuhkan komponen lingkungan, terlepas dari konstitusi genetik.

Gangguan Psikiatri

Gangguan psikiatri utama, skizofrenia dan gangguan afektif, telah menjadi subyek dari banyak penelitian genetik. Studi kembar, adopsi, dan keluarga telah menunjukkan bahwa kedua gangguan tersebut berkumpul dalam keluarga.

Skizofrenia.

Skizofrenia adalah gangguan emosional yang parah yang ditandai dengan delusi, halusinasi, mundur dari kenyataan, dan perilaku aneh, menarik diri, atau tidak pantas. (Berlawanan dengan kepercayaan populer, skizofrenia bukanlah gangguan "kepribadian ganda".) Risiko kekambuhan seumur hidup untuk skizofrenia di antara keturunan dari satu orang tua yang terkena adalah sekitar 8% hingga 10%, yang sekitar 10 kali lebih tinggi daripada risiko pada umumnya. populasi. Seperti

yang diharapkan, risiko empiris meningkat ketika lebih banyak kerabat terpengaruh. Misalnya, seorang individu dengan saudara kandung yang terkena dampak dan orang tua yang terkena dampak memiliki risiko mendekati 20% dan individu dengan dua orang tua yang terkena dampak memiliki risiko hampir 50%. Risiko berkurang ketika anggota keluarga yang terkena adalah kerabat tingkat kedua atau ketiga. Rincian diberikan pada Tabel 8. Pada pemeriksaan Tabel 8, mungkin tampak membingungkan bahwa proporsi penderita skizofrenia yang memiliki orang tua penderita skizofrenia hanya sekitar 5%, yang secara substansial lebih rendah daripada risiko untuk kerabat tingkat pertama lainnya (misalnya, saudara kandung, orang tua yang terkena dan keturunannya). Hal ini dapat dijelaskan oleh fakta bahwa orang dengan skizofrenia lebih kecil kemungkinannya untuk menikah dan menghasilkan anak dibandingkan dengan individu lain. Dengan demikian seleksi substansial terhadap skizofrenia terjadi pada populasi.

TABEL 8

**RISIKO REKURENSI PADA KELUARGA DENGAN
PENDERITA SKIZOFRENIA**

HUBUNGAN PENDERITA DENGAN	RISIKO REKURENSI (%)
Kembar monozigot	44.3
Kembar dizigotik	12.1
Keturunan	9.4
Saudara	7.3
Keponakan	2.7
Cucu	2.8
Sepupu pertama	1.6
Pasangan	1

CATATAN: Angka didasarkan pada beberapa studi populasi Eropa Barat.

Data dari McGue M, Gottesman II, Rao DC: *Perilaku Genet* 16(1):75-87, 1986.

Studi kembar dan adopsi juga menunjukkan bahwa faktor genetik kemungkinan besar terlibat dalam skizofrenia. Data yang dikumpulkan dari lima studi

kembar yang berbeda menunjukkan tingkat kesesuaian 47% untuk kembar MZ, dibandingkan dengan tingkat kesesuaian hanya 12% untuk kembar DZ. Ketika keturunan dari orang tua penderita skizofrenia diadopsi oleh orang tua normal, risiko mereka terkena penyakit ini sekitar 10%, yang kira-kira sama dengan risiko ketika dibesarkan oleh orang tua biologis penderita skizofrenia. Studi genetik skala besar telah mengungkapkan lebih dari 100 lokus yang berhubungan dengan risiko skizofrenia. Banyak dari gen ini mengkodekan komponen jalur pensinyalan saraf dopaminergik dan glutamatergik. Temuan ini secara biologis masuk akal karena obat terapi utama yang digunakan untuk mengobati skizofrenia memblokir reseptor dopamin.

Gangguan Bipolar

Gangguan bipolar, juga dikenal sebagai *gangguan manik-depresif*, adalah bentuk psikosis dengan perubahan suasana hati yang ekstrem dan ketidakstabilan emosi. Insiden gangguan pada populasi umum adalah sekitar 0,5%, tetapi meningkat menjadi 5% hingga 10% di antara mereka yang memiliki kerabat tingkat pertama yang terkena. Studi kembar dan keluarga menunjukkan bahwa sekitar 60% risiko

gangguan bipolar disebabkan oleh faktor genetik, sedangkan sekitar 30% risiko gangguan unipolar (depresi berat) disebabkan oleh faktor genetik.

Seperti halnya skizofrenia, banyak penelitian skala besar telah dilakukan untuk mengidentifikasi gen yang terkait dengan kerentanan terhadap gangguan bipolar. Beberapa lokus ini diidentifikasi karena produknya terlibat dalam sistem neurotransmitter yang menjadi target obat yang digunakan untuk mengobati penyakit (misalnya, sistem serotonin, dopamin, dan noradrenalin). Beberapa studi genetik terbaik yang direplikasi melibatkan gen yang mengkodekan saluran kalsium berpintu tegangan. Obat modulasi saluran ion sering digunakan sebagai penstabil suasana hati, memberikan hasil genetik yang masuk akal secara fungsional. Banyak gen yang terkait dengan gangguan bipolar juga terkait dengan skizofrenia.

Studi genetik gangguan kejiwaan sangat menantang karena gangguan ini tidak diragukan lagi bersifat heterogen, yang mencerminkan pengaruh berbagai faktor genetik dan lingkungan. Juga, definisi fenotipe tidak selalu langsung dan dapat berubah seiring waktu, yang secara signifikan memperumit analisis genetik.

Gangguan Kompleks Lainnya

Gangguan yang dibahas dalam bab ini mewakili beberapa gangguan multifaktorial yang paling umum dan yang mengalami kemajuan signifikan dalam mengidentifikasi gen. Banyak gangguan multifaktorial lainnya sedang dipelajari juga, dan dalam beberapa kasus gen kerentanan tertentu telah diidentifikasi. Ini termasuk, misalnya, penyakit Parkinson, gangguan pendengaran, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, epilepsi, asma, penyakit radang usus, dan beberapa bentuk kebutaan.

Beberapa Prinsip Umum dan Kesimpulan

Beberapa prinsip umum dapat disimpulkan dari hasil yang diperoleh sejauh ini pada genetika gangguan kompleks. Pertama, bentuk kelainan kompleks yang diturunkan lebih kuat umumnya memiliki onset usia yang lebih dini (misalnya, kanker payudara, AD, penyakit jantung). Seringkali ini mewakili himpunan bagian dari kasus di mana ada pewarisan gen tunggal. Kedua, bila lateralitas merupakan komponen, bentuk bilateral lebih cenderung mengelompok kuat dalam keluarga (misalnya, kanker payudara, CL/P). Ketiga, meskipun model ambang batas spesifik jenis kelamin cocok dengan beberapa gangguan kompleks (misalnya,

stenosis pilorus, CL/P, autisme, penyakit jantung), model ini gagal untuk menyesuaikan dengan yang lain (misalnya, diabetes tipe 1).

Ada kecenderungan, khususnya di kalangan masyarakat awam, untuk menganggap bahwa kehadiran komponen genetik berarti bahwa perjalanan penyakit tidak dapat diubah. *Ini tidak benar.* Sebagian besar penyakit yang dibahas dalam bab ini memiliki komponen genetik dan lingkungan. Jadi modifikasi gaya hidup (misalnya, diet, olahraga, pengurangan stres) seringkali dapat mengurangi risiko secara signifikan. Modifikasi tersebut mungkin sangat penting bagi individu dengan riwayat keluarga penyakit karena mereka cenderung mengembangkan penyakit lebih awal dalam kehidupan. Mereka yang memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga, misalnya, sering kali dapat menambah usia produktif selama bertahun-tahun dengan perubahan gaya hidup yang relatif kecil. Dengan menargetkan mereka yang paling diuntungkan dari intervensi, genetika membantu mencapai tujuan pengobatan pencegahan.

Selain itu, harus ditekankan bahwa identifikasi lesi genetik tertentu dapat mengarah pada pencegahan dan pengobatan penyakit yang lebih efektif. Identifikasi mutasi yang menyebabkan kanker payudara autosomal

dominan memungkinkan skrining dini dan pencegahan metastasis. Menentukan gen yang bertanggung jawab atas defek neurotransmitter pada gangguan perilaku seperti skizofrenia dapat mengarah pada pengembangan perawatan obat yang lebih efektif. Dalam beberapa kasus, seperti mereka dengan hiperkolesterolemia familial, terapi obat yang ditargetkan atau terapi gen mungkin terbukti berguna dalam mengobati penyakit. Penting bagi praktisi kesehatan untuk membantu individu memahami fakta-fakta ini.

Meskipun genetika dari kelainan-kelainan umum itu kompleks dan sering membingungkan, efek kesehatan masyarakat dari penyakit-penyakit ini, bersama-sama dengan bukti faktor-faktor keturunan dalam etiologinya, menuntut agar studi-studi genetik dilakukan. Kemajuan substansial sudah dibuat. Dekade berikutnya pasti akan menyaksikan banyak kemajuan lebih lanjut dalam pemahaman dan pengobatan gangguan ini.

Ringkasan

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Insiden Penyakit dalam Populasi

1. Angka kejadian adalah jumlah kasus baru suatu penyakit yang dilaporkan selama periode tertentu (biasanya 1 tahun) dibagi dengan jumlah individu dalam populasi.
2. Angka prevalensi adalah proporsi penduduk yang terkena penyakit pada suatu titik waktu tertentu. Laju ini, dan laju insiden, dapat digunakan untuk membandingkan variasi populasi dalam frekuensi penyakit.
3. Risiko relatif adalah ukuran umum dari pengaruh faktor risiko tertentu. Ini dinyatakan sebagai rasio tingkat kejadian penyakit di antara individu yang terpapar faktor risiko dibagi dengan kejadian penyakit di antara individu yang *tidak* terpapar faktor risiko.
4. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi risiko terkena penyakit umum, seperti kanker, diabetes, atau hipertensi. Faktor-faktor tersebut dapat mencakup usia, jenis kelamin, diet, olahraga, dan riwayat penyakit keluarga.

Prinsip Pewarisan Multifaktor

1. Sifat-sifat di mana variasi dianggap disebabkan oleh efek gabungan dari banyak gen adalah poligenik.
2. Istilah *multifaktorial* digunakan ketika faktor lingkungan juga diyakini menyebabkan variasi sifat.
3. Banyak sifat kuantitatif (misalnya, tekanan darah) yang multifaktorial.
4. Karena sifat disebabkan oleh efek aditif dari banyak faktor genetik dan lingkungan, mereka cenderung mengikuti distribusi normal atau berbentuk lonceng dalam populasi.
5. Penyakit-penyakit tersebut, bagaimanapun, yang tidak mengikuti distribusi berbentuk lonceng tampaknya ada atau tidak ada pada individu. Mereka tidak mengikuti pola pewarisan penyakit gen tunggal. Sebaliknya, penyakit tersebut dapat mengikuti distribusi kewanjiban yang mendasarinya. Diperkirakan bahwa ambang batas tanggung jawab harus dilewati sebelum penyakit tersebut dinyatakan.
6. Contoh penyakit yang sesuai dengan model liabilitas termasuk stenosis pilorus, defek tabung

saraf, CL/P, dan beberapa bentuk penyakit jantung bawaan.

7. Banyak penyakit dewasa yang umum, seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke, diabetes mellitus (tipe 1 dan 2), dan beberapa jenis kanker, disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan yang kompleks dan dengan demikian merupakan penyakit multifaktorial.
8. Untuk sebagian besar penyakit multifaktorial, risiko empiris (risiko berdasarkan pengamatan langsung data) telah diturunkan.
9. Berbeda dengan kebanyakan penyakit gen tunggal, risiko kekambuhan penyakit multifaktorial dapat berubah secara signifikan dari satu populasi ke populasi lain karena frekuensi gen, serta faktor lingkungan, dapat berbeda antar populasi.
10. Beberapa kriteria digunakan untuk mendefinisikan pewarisan multifaktorial: (a) risiko kekambuhan menjadi lebih tinggi jika lebih dari satu anggota keluarga terkena; (b) jika ekspresi penyakit dalam proband lebih parah, risiko kekambuhan lebih tinggi; (c) risiko kekambuhan lebih tinggi jika proband adalah kurang jenis kelamin yang umum terkena; (d)

risiko kekambuhan penyakit biasanya menurun dengan cepat pada kerabat yang lebih jauh; dan (e) jika prevalensi penyakit dalam suatu populasi adalah f , risiko untuk keturunan dan saudara kandung dari probands adalah sekitar \sqrt{f} .

Alam dan Pemeliharaan: Mengurai Pengaruh Gen dan Lingkungan

1. Anggota keluarga berbagi gen dan lingkungan yang sama; oleh karena itu, kemiripan sifat, seperti tekanan darah tinggi, mencerminkan faktor genetik dan lingkungan (masing-masing sifat dan pengasuhan).
2. Beberapa sifat dipengaruhi *hanya* oleh gen atau *hanya* oleh lingkungan. Sebagian besar dipengaruhi oleh keduanya.
3. Bila suatu penyakit memiliki komponen genetik yang relatif lebih besar, seperti pada kanker payudara, pemeriksaan riwayat keluarga harus ditekankan selain modifikasi gaya hidup.
4. Dua strategi penelitian yang sering digunakan untuk memperkirakan pengaruh relatif dari gen dan lingkungan-gaya hidup: studi kembar dan studi adopsi.

5. Kembar monozigot berasal ketika embrio yang sedang berkembang membelah untuk membentuk dua embrio yang terpisah tetapi identik.
6. Kembar dizigotik adalah hasil dari ovulasi ganda yang diikuti oleh pembuahan setiap sel telur oleh sperma yang berbeda.
7. Jika kedua anggota dari pasangan kembar memiliki sifat yang sama, mereka dikatakan *konkordan*. Jika mereka tidak memiliki sifat yang sama, mereka *tidak konkordan*.
8. Studi tentang anak angkat juga digunakan untuk memperkirakan kontribusi genetik pada sifat multifaktorial.
9. Predisposisi genetik dapat berinteraksi dengan faktor gaya hidup lingkungan untuk meningkatkan risiko penyakit; ini disebut *interaksi gen-lingkungan*.

Genetika Penyakit Umum

1. Penyakit kongenital adalah penyakit yang ada sejak lahir. Sebagian besar penyakit ini multifaktorial dalam etiologi.
2. Penyakit multifaktorial pada orang dewasa antara lain penyakit jantung koroner, hipertensi,

kanker payudara, kanker usus besar, diabetes mellitus, obesitas, AD, alkoholisme, skizofrenia, dan gangguan afektif bipolar.

3. Adalah tidak benar untuk berasumsi bahwa adanya komponen genetik berarti bahwa perjalanan penyakit tidak dapat diubah—kebanyakan penyakit memiliki *aspek* genetik dan lingkungan.