

## Revolusi Genomik dan Masa Depan Kardiologi (Preventif) Ilustrasi Kasus: Penyakit Jantung Koroner pada Kembar Identik

Sunu Budhi Raharjo, Andang Hamiarsa Joesoef, Budhi Setianto

*The Simon Dack Lecture*, salah satu sesi paling bergengsi dari pertemuan ilmiah tahunan *The American College of Cardiology* secara berturut-turut menampilkan tiga pembicara dengan latar belakang yang berbeda, tetapi memberikan pesan yang senada dan saling memperkuat. Diawali pada tahun 2003, Dr. Eugene Braunwald, mahaguru kardiologi, memberikan pandangannya mengenai *Cardiology: The Past, The Present and The Future*<sup>1</sup>; kemudian tahun 2005, Dr. Eric Topol, ahli jantung intervensi dari California, memberikan kuliah dengan judul *The Genomic Basis of Myocardial Infarction*<sup>2</sup>, dan pada tahun 2006, Dr. Elizabeth Nabel, Direktur NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*), menyampaikan visinya dengan topik *Genomic Medicine and Cardiovascular Disease*<sup>3</sup>. Ketiga dedengkot kardiologi Amerika itu ternyata memiliki visi yang serupa dalam melihat kardiologi di masa depan: bahwa revolusi genomik akan memberikan kontribusi yang signifikan dalam perkembangan ilmu dan praktek kardiologi di masa yang akan datang. Tulisan ini mencoba menyoroti perspektif ketiga tokoh kardiologi dunia tersebut, disertai ilustrasi kasus yang ada di tanah air untuk menggambarkan bahwa perspektif yang mereka berikan sangat relevan dengan situasi di tanah air, serta ditambah beberapa referensi

terkini, untuk melihat masa depan kardiologi, utamanya kardiologi preventif.

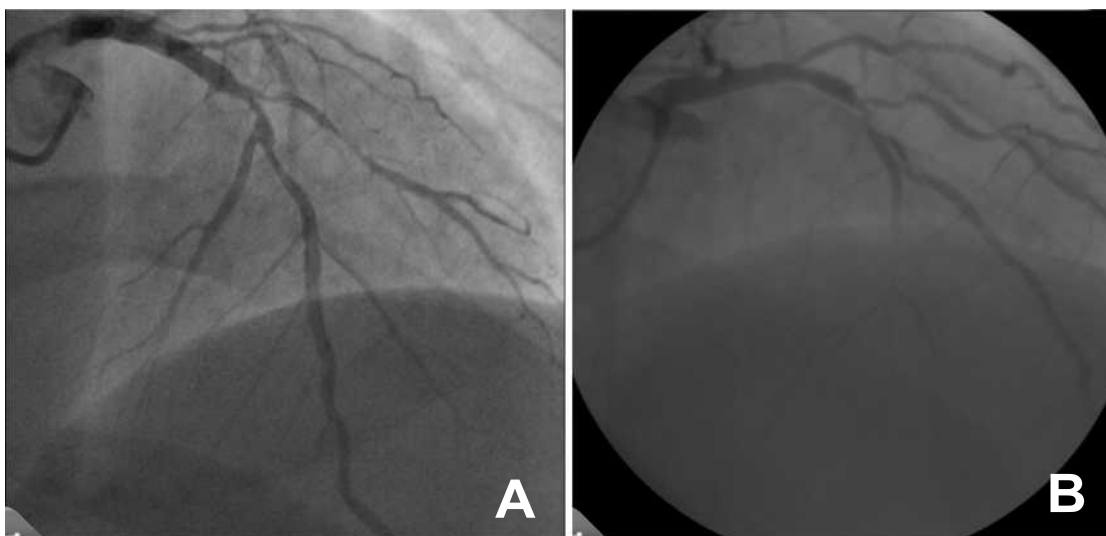
### Ilustrasi kasus

Seorang laki-laki, Tn. Fa, usia 46 tahun datang ke poliklinik Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN HK) karena keluhan nyeri dada saat beraktivitas. Keluhan dirasakan sejak dua bulan yang lalu. Faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) yang dimiliki adalah hipertensi, merokok, dan riwayat keluarga (ayah & kakek terkena serangan jantung pada usia < 50 tahun). Hasil koronarografi menunjukkan adanya stenosis di ketiga pembuluh darah koroner: stenosis 80% di *LAD* sesudah D1, stenosis 95% dan 90% di pangkal dan mid D1 (Gambar 1A), oklusi subtotal di proksimal *LCX*, dan oklusi subtotal di *RCA* sebelum *bifurcation*. Pasien kemudian dilakukan operasi pintas koroner dari *LIMA* ke *LAD*, dan tiga *graft* vena saphena ke *PDA*, *OM1* dan *D1*. Pasien kemudian pulang dengan kontrol rutin ke poliklinik.

Laki-laki kedua, Tn. Fi, usia 46 tahun, adalah saudara kembar identik Tn. Fa. Pasien datang ke unit gawat darurat PJN HK karena keluhan angina tipikal 3 jam sebelum masuk rumah sakit. Hasil pemeriksaan enzim (CKMB dan Trop T) negatif, sehingga pasien didiagnosis sebagai angina tidak stabil. Faktor risiko PJK yang ditemukan hipertensi, merokok dan riwayat keluarga. Hasil koronarografi juga menunjukkan adanya stenosis di ketiga pembuluh darah koroner:

Alamat Korespondensi:

dr. Sunu Budhi Raharjo, PhD, Departemen Kardiologi & Kedokteran Vaskular, FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita,  
Email: sunu.b.raharjo@gmail.com



**Gambar 1A.** Lesi koroner di daerah *left anterior descending artery (LAD)* pada Tn. Fa.

**Gambar 1B.** Lesi koroner di daerah *left anterior descending artery (LAD)* pada Tn. Fi

stenosis 95% di *LAD* sesudah D1, stenosis 80-90% di pangkal D1 (Gambar 1B), subtotal oklusi di proksimal *LCX* dan subtotal oklusi di mid *RCA*, serta stenosis 60-70% di *bifurcatio*. Karena alasan ekonomi, pasien baru menjalani operasi pintas koroner setahun kemudian dengan *graft* dari *LIMA* ke *LAD*, serta tiga *graft* vena ke *RCA*, OM1 dan D1-D2 dengan hasil baik.

## Diskusi

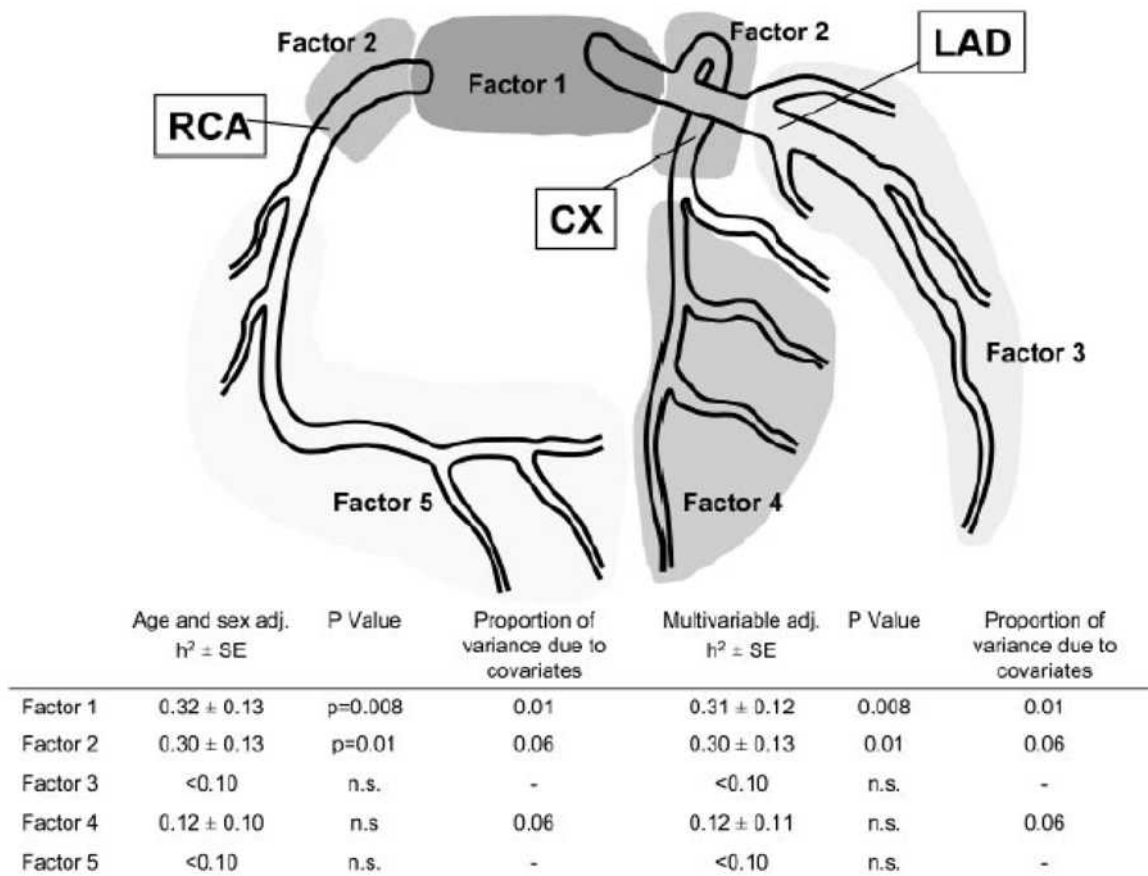
Lesi koroner pada kedua pasien kembar identik ini sangat mirip, hal ini konsisten dengan hasil studi Marcus Fischer dkk (2005) yang melakukan penelitian lokasi lesi koroner pada 882 saudara kandung dengan PJK<sup>4</sup>. Setelah dianalisis dengan faktor-faktor lain, hasilnya menunjukkan bahwa beberapa lesi koroner memiliki faktor herediter yang signifikan. Mereka mengambil kesimpulan bahwa lokasi lesi koroner, terutama lesi di daerah ostial dan proksimal, sangat dipengaruhi oleh faktor keturunan/genetik (Gambar 2).

Fakta ini memiliki implikasi klinis yang penting, yaitu: (1) apabila seorang pasien memiliki lesi koroner di daerah *ostial* atau di *left main*, maka (walaupun asimtomatik) skrining bagi keluarganya harus lebih agresif dibanding pasien dengan lesi stenosis di tempat lain; (2) perlu dilakukan skrining yang lebih menyeluruh pada pasien kembar identik jika diketahui bahwa saudara kembarnya menderita

PJK. Sebuah bukti epidemiologis menunjukkan bahwa pada laki-laki usia 55 tahun, bilamana saudara kembarnya diketahui menderita infark miokard yang fatal, maka risiko kematian karena PJK pada individu tersebut sebesar 50% dalam waktu 10 tahun ke depan<sup>5</sup>.

## Penyakit kardiovaskular (PKV): interaksi faktor lingkungan dan genetik

Manifestasi klinis PJK merupakan pertalian antara berbagai faktor lingkungan dan faktor genetik. Dr. Paul Dudley White, kardiolog dari Universitas Harvard dan RS Massachusetts, yang juga dikenal sebagai Bapak Kardiologi Amerika, dicatat dalam sejarah sebagai pionir konsep prevensi kardiovaskular. Beliau lah yang pada tahun 1948 menelorkan sebuah studi yang sangat fenomenal dalam bidang epidemiologi kardiovaskular: *Framingham Heart Study*. Para peneliti dalam studi ini kemudian mengembangkan konsep faktor risiko kardiovaskular, dimulai pada tahun 1961 dan dilanjutkan pada tahun-tahun berikutnya mereka mengidentifikasi bahwa hipertensi, merokok, diabetes, dislipidemia dan hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK). Berdasarkan konsep inilah kemudian berkembang prevensi primer dan sekunder PJK yang saat ini telah terbukti dapat menurunkan kematian akibat PJK sampai 70%<sup>3</sup>.



**Gambar 2.** Gambaran skematis lesi koroner sesuai dengan nilai penurunannya (*heritability value*). Pengelompokan didasarkan pada tingginya derajat korelasi pada lesi koroner yang berbeda.  
(Dikutip dari Fischer M, et al. *Circulation*. 2005;111:855-862)

Selain beberapa faktor risiko di atas, ada faktor risiko lain yang peranannya dalam patogenesis PKV semakin nyata yaitu riwayat keluarga dengan penyakit aterosklerosis baik PJK, stroke atau penyakit arteri perifer. Peranan faktor keluarga (genetik) tampak lebih nyata pada beberapa PKV yang diturunkan secara mendelian. Beberapa di antara penyakit ini memiliki risiko relatif yang besar untuk terjadinya PJK, di antaranya hiperkolesterolemia familial, hiperhomosistinuria familial, penyakit Tangier dan beberapa penyakit *channelopathies*<sup>6</sup>.

Pengaruh faktor genetik dalam patogenesis penyakit kardiovaskular diyakini bersifat multigenetik, dipengaruhi oleh banyak gen, dengan peran individual gen yang tidak besar atau gen-gen tersebut berperan bersama-sama dengan gen-gen *modifiers*. Dalam hal ini ada sebuah hipotesis, yaitu "*common diseases, common variants*" yang menyatakan bahwa variasi genetik

yang ada pada banyak individu normal mempunyai andil terhadap keseluruhan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

### Variasi genetik pada penyakit kardiovaskular

Secara umum, ada dua metode yang digunakan untuk menggali peran genetik dalam patogenesis PKV yaitu *genome-wide linkage studies* dan *gene association studies*. Tulisan ini hanya akan sedikit menyinggung kedua pendekatan tersebut dan tidak akan masuk dalam wilayah teknis bagaimana pendekatan tersebut dilakukan. Pendekatan *genome-wide linkage studies* dilakukan tanpa perlu mengetahui terlebih dahulu dasar genetik suatu penyakit, sehingga merupakan metode yang paling

sering digunakan untuk menemukan gen-gen baru. Pendekatan ini terbukti berhasil mengidentifikasi gen-gen yang bertanggung jawab terhadap penyakit-penyakit yang langka, tetapi kurang berhasil dalam menjelaskan penyakit-penyakit yang dasarnya multigenetik seperti penyakit kardiovaskular <sup>6</sup>.

Sedangkan pendekatan *candidate gene association study* didasarkan pada polimorfisme tunggal atau haplotipe. Haplotipe adalah kombinasi polimorfisme dalam kromosom yang sama dan bersifat diturunkan. Frekuensi haplotipe ini kemudian dibandingkan antara kelompok kasus dan kontrol. Perbedaan frekuensi yang signifikan antara kelompok kasus dan kontrol menunjukkan adanya asosiasi antara haplotipe tersebut dengan suatu fenotipe (kondisi klinis tertentu). Perkembangan terkini untuk studi asosiasi ini disebut *genome wide association study* (GWAS) yang menguji ratusan ribu variasi genetik untuk mengidentifikasi kerentanan seseorang (*individual susceptibility*) untuk menderita suatu penyakit yang bersifat multifaktorial seperti PKV. Beberapa studi terakhir menunjukkan keberhasilan metode ini dalam mengidentifikasi gen-gen kandidat untuk terjadinya PJK maupun infark miokard. Di masa yang akan datang, metode ini dipercaya akan menjadi pilihan utama untuk menemukan gen-gen yang penting dalam patogenesis penyakit KV <sup>7</sup>.

Di bawah ini akan digambarkan beberapa hasil studi genetik/genomik yang dinilai berperan dalam patogenesis PKV. Hasil revolusi genomik yang diyakini akan memberikan aplikasi klinis paling cepat adalah farmakogenomik. Dengan ilmu/bidang baru ini kita dapat mengidentifikasi pasien yang berisiko mendapat efek samping dari pengobatan yang kita berikan, sekaligus dapat memprediksi pasien yang akan mendapat respon terapi paling baik.

### Farmakogenomik warfarin

Enzim CYP2C9 di hepar diperlukan untuk metabolisme obat ini. Saat ini telah diketahui ada 3 varian gen yang mengkode enzim ini, yaitu varian *wild type* (normal) yang dimiliki 70% dari populasi, dan 2 varian lain yang dimiliki 30% populasi. Variasi genetik ini menyebabkan gangguan dalam metabolisme warfarin sehingga diperlukan dosis yang lebih kecil untuk mencapai target INR, dengan risiko perdarahan yang meningkat lebih dari 2x lipat, dan diperlukan waktu yang lebih lama untuk mencapai dosis yang stabil <sup>1</sup>. Oleh karena itu, skrining terhadap variasi genetik ini

sangat bermanfaat untuk menentukan dosis terapi dan mengurangi risiko perdarahan.

### Farmakogenomik clopidogrel

Belum lama ini, kelompok dokter-peneliti dari Perancis (Dr. Simon dan Dr. Becquemont)<sup>8</sup>, dan dari Amerika (Dr. Sabatine & Dr. Braunwald)<sup>9</sup> melaporkan hasil studi respons individu terhadap clopidogrel pada dua populasi yang berbeda dan terpisah. Yang menarik, kedua grup ini memberikan kesimpulan yang sama yaitu pasien yang membawa variasi genetik *loss-of-function* pada gen CYP2C19 memiliki respons farmakokinetik dan farmakodinamik yang lebih rendah terhadap clopidogrel dan setelah dikendalikan dengan faktor risiko yang lain memiliki risiko kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi. Efek variasi genetik ini lebih nyata pada pasien yang menjalani PCI (*percutaneous coronary intervention*). Hasil studi yang keduanya dipublikasikan di *the New England Journal of Medicine* ini penting mengingat variasi genetik yang mereka teliti merupakan variasi genetik yang banyak ditemukan di populasi.

### Penyakit jantung koroner

Lokasi genetik yang pertama kali diidentifikasi memiliki asosiasi dengan PJK berada di kromosom 9p21. Petanda pada 9p21 sudah divalidasi pada studi kohort di Eropa dengan peningkatan *odds ratio* untuk PJK sebesar 1.29 pada individu heterozigot dan 1.70 pada individu homozigot <sup>10</sup>.

### Hipertensi

Prevensi berdasarkan informasi genetik ini juga relevan untuk kasus hipertensi. Ada 2 variasi genetik antar individu pada reseptor adrenergik yang saling sinergis, yaitu variasi pada reseptor adrenergik  $\alpha_{2C}$  dan reseptor adrenergik  $\beta_1$ . Variasi pada kedua reseptor ini akan meningkatkan pelepasan norepinefrin dan meningkatkan respon miosit terhadap norepinefrin. Hasilnya, risiko terjadinya hipertensi pada individu yang memiliki variasi pada kedua reseptor ini meningkat sampai > 10x lipat dibanding individu normal. Oleh karena itu, menjadi masuk akal bahwa pada individu seperti ini dapat dipertimbangkan pemberian terapi profilaksis dengan  $\beta$ -blocker dan agonis reseptor- $\alpha$  <sup>1</sup>.



## Fibrilasi atrium

GWAS memberikan kontribusi penting dalam mengelaborasi faktor genetik yang berperan pada patogenesis fibrilasi atrium. Salah satu variasi genetik yang diketahui berperan penting adalah variasi pada kromosom 4q25. Sekitar 75% populasi Asia dan 35% populasi Eropa memiliki variasi rs2200733 pada kromosom 4q25 yang memberikan implikasi peningkatan risiko terjadinya AF pada keturunannya sebesar 1.42 (1.16-1.73) dan 1.72 (1.59-1.86) pada orang Asia dan Eropa<sup>11</sup>.

## Gagal jantung

Penelitian BEST (*Beta Blocker Evaluation of Survival Trial*), sebuah trial yang membandingkan bucindolol dengan kombinasi ACE inhibitor, diuretik dan plasebo terhadap 1040 pasien gagal jantung sistolik, tidak menunjukkan adanya perbedaan dalam keseluruhan mortalitas. Namun, efek *beta blocker* terlihat lebih baik dalam hal menurunkan mortalitas karena kardiovaskular, jumlah perawatan RS maupun transplantasi jantung<sup>12</sup>. Dalam subanalisis genetik, ditemukan bahwa hampir separoh pasien membawa variasi genetik berupa perubahan asam amino Gly389 menjadi Arg389. Variasi genetik ini ternyata berhubungan dengan peningkatan respons terhadap beta blocker bucindolol, sehingga respons pasien terhadap bucindolol dapat diklasifikasikan sebagai sangat baik, baik dan tidak baik. Individu dengan varian genotipe Arg389 memiliki aktivitas reseptor 3-4x lipat dibanding varian Gly389<sup>13</sup>.

## Kesimpulan

Korelasi dan hubungan kausalitas antara faktor genetik dengan penyakit kardiovaskular masih menjadi topik penelitian yang hangat di seluruh dunia, dengan hasil yang masih bervariasi. Meskipun demikian, berdasarkan bukti-bukti yang ada saat ini, Braunwald memprediksi bahwa di masa depan peran kardiolog akan bergeser. Apabila saat ini peran kardiolog terutama mengenal dan melakukan tatalaksana penyakit, maka peran utamanya di masa yang akan datang, terutama pada era pasca tahun 2020, adalah menginterpretasikan dan menerapkan informasi-informasi genetik dan genomik dalam pencegahan dan terapi.

## Daftar Pustaka

1. Braunwald E. The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2031-41.
2. Topol EJ. Simon Dack Lecture. The genomic basis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1456-65.
3. Nabel E. The Simon Dack lecture. Genomic Medicine and Cardiovascular Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2006.
4. Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, Hengstenberg C, Mayer B, Erdmann J, Klein G, Riegger G, Jacob HJ, Schunkert H. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111:855-62.
5. Gullu AU, Kizilay M, Ates M, Akcar M. The comparison of angiographic lesions and clinical outcomes in identical twins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6:575-6.
6. Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK, Herrington DM, Hong Y, Jaquish C, McDermott DA, O'Donnell CJ. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;115:2878-901.
7. O'Donnell CJ, Nabel E. Cardiovascular Genomics, Personalized Medicine, and the National Heart, Lung, and Blood Institute: Part I: The Beginning of an Era. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008;1:51-57.
8. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
9. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
10. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdóttir S, Blondal T, Jonasdóttir A, Sigurdsson A, Baker A, Palsson A, Masson G, Gudbjartsson DF, Magnusson KP, Andersen K, Levey AI, Backman VM, Matthíasdóttir S, Jónsdóttir T, Palsson S, Einarsson H, Gunnarsdóttir S, Gylfason A, Vaccarino V, Hooper WC, Reilly MP, Granger CB, Austin H, Rader DJ, Shah SH, Quyyumi AA, Gulcher JR, Thorgeirsson G, Thorsteinsdóttir U, Kong A, Stefansson K. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316:1491-3.
11. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:241-50.

12. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659-67.
13. O'Connor C, Anand I, Fiuzat M. Additive effects of beta-1 389 Arg/Gly and alpha-2c 322-325 wild-type/del genotype combinations on adjudicated hospitalizations and death in the Beta Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Heart Failure Society of America 2008 Scientific Meeting*. 2008;Abstract 216.