

DISERTASI

**EKSPRESI mRNA DAN MUTASI GEN PITX-3 PADA
KATARAK KONGENITAL YANG DISEBABKAN OLEH
INFEKSI VIRUS RUBELLA**

*mRNA EXPRESSION AND MUTATION OF PITX-3 GENE IN
CONGENITAL CATARACT CAUSED BY RUBELLA VIRUS
INFECTION*



MARLYANTI NUR RAHMAH

P0200315005

PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**MUTASI DAN EKSPRESI mRNA GEN PITX-3 DAN CRYAA
PADA PENDERITA KATARAK KONGENITAL**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

**Program Studi
Ilmu Kedokteran**

Disusun dan diajukan oleh

MARLYANTI NUR RAHMAH

Nomor Pokok P0200315005

Kepada

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

DISERTASI

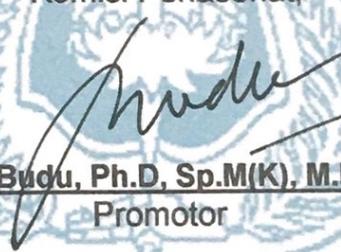
EKSPRESI mRNA DAN MUTASI GEN PITX3 PADA PENDERITA KATARAK KONGENITAL YANG DISEBABKAN OLEH INFEKSI VIRUS RUBELLA

Disusun dan diajukan oleh

MARLYANTI NUR RAHMAH
P0200315005

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 28 September 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Promotor

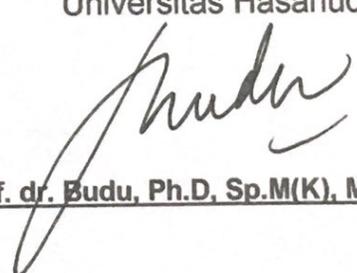

dr. A. Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,


dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)


Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297

EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN NON PLAGIAT

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Marlyanti Nur Rahmah

No Pokok : P0200315005

Program Pendidikan : Doktor (S3)

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan secara benar, jujur dan bertanggung jawab bahwa disertasi yang berjudul "Ekspresi mRNA dan Mutasi Gen PITX3 Pada Penderita Katarak Kongenital yang Disebabkan oleh InfeksiVirus Rubella." adalah **asli dan bukan plagiat/bebas dari plagiat.**

Jika dikemudian hari ternyata disertasi ini sebagian/seluruhnya mengandung unsur plagiat maka disertasi dibatalkan dan bersedia menerima sanksi secara hukum dari Fakultas maupun Universitas.

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat tanpa tekanan siapapun.

Makassar, 30 Juli 2020

Mahasiswa,



Marlyanti Nur Rahmah

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga disertasi ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Shalawat dan taslim atas junjungan kita Nabi Muhammad SAW dan keluarga, sahabat-sahabat serta para pengikutnya.

Disertasi ini dengan judul “MUTASI DAN EKSPRESI mRNA GEN PITX3 PADA KATARAK KONGENITAL YANG DISEBABKAN OLEH INFEKSI VIRUS RUBELLA”. Disertasi ini ditulis untuk memenuhi persyaratan akademik dalam rangka penyelesaian studi akhir program doktor pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan rasa terima kasih yang tak terhingga serta penghargaan yang tulus kepada kedua orang tua tersayang, Bapak **Alm. dr. H. Muhammad Akib Kamaluddin** dan Ibu **Almh dr. Hj. Mariani Akib Baramuli, MM** atas segala doa, kasih sayang serta nasehat yang telah diberikan sehingga penulis bisa seperti sekarang ini.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan disertasi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, perkenankan penulis menyampaikan ungkapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed** selaku Promotor yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu membimbing ditengah-tengah kesibukannya yang padat untuk penyelesaian disertasi ini dengan penuh kesabaran dan senantiasa memberikan solusi terhadap kendala yang penulis hadapi sejak persiapan hingga penulisan akhir disertasi ini. Kepada **Dr. dr. Habibah Setiawati**

Muhiddin, Sp.M(K) selaku ko-promotor yang tidak kenal lelah senantiasa memberikan bimbingan dan nasehat dengan penuh kesabaran serta selalu meluangkan waktu untuk membimbing penulis sejak awal memulai studi PPDS Ilmu Kesehatan Mata. Terima kasih atas segala arahan yang diberikan sehingga penulis bisa berada pada tahap ini. Kepada **dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)** selaku ko-promotor sekaligus kepala Departemen Ilmu Kesehatan Mata FK UNHAS yang selalu memotivasi, memberikan semangat, memberikan keluangan waktu serta memberikan solusi atas segala kendala yang dihadapi penulis dalam melakukan penelitian sampai pembuatan disertasi ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor, **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Pendidikan S3 di Program pascasarjana Unhas.
2. Direktur Program Pascasarjana **Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa**, Wakil Direktur dan Staf Program Pascasarjana yang telah banyak membantu terutama dalam pengurusan administrasi perkuliahan.
3. Dekan Fakultas Kedokteran (FK) UNHAS, **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**, dan Dekan FK UNHAS periode 2014-2018, **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** atas izin dan dukungannya dalam mengikuti pendidikan doktor.
4. Terkhusus untuk ayahanda Dekan Fakultas Kedokteran UMI, **Prof. dr. H. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA(K)** yang menjadi panutan penulis atas segala arahan, bimbingan, motivasi serta kesempatan yang diberikan untuk dapat mengambil pendidikan S3 Ilmu Kedokteran.
5. Ketua Program Studi S3 Kedokteran, **dr. Agussalim Bukhari, Sp.GK(K)** yang telah berkenan memberikan kami kesempatan mengikuti pendidikan doktor Ilmu Kedokteran.
6. **Dr. dr. Feti Karfiati Memed, Sp.M(K), MARS** selaku penguji eksternal sekaligus panutan saya, atas koreksi dan masukan dalam

penyusunan disertasi ini dan kesediaan beliau meluangkan waktu untuk menghadiri secara virtual ujian yang dijalani oleh penulis. Terima kasih juga atas segala bimbingan yang diberikan sejak penulis menempuh fellowship di bidang pediatrik oftalologi dan strabismus hingga saat ini.

7. **Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), M.Kes, MARS** selaku penguji dan sekaligus guru saya di bidang pediatrik oftalmologi dan strabismus yang senantiasa memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis serta meluangkan waktu untuk menguji pada disertasi penulis.
8. **Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M(K)** selaku penguji dan guru saya yang mengarahkan dan membimbing saya dalam menyelesaikan disertasi ini
9. **Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)** selaku penguji dan guru saya yang tidak pernah tidak meluangkan waktu untuk penulis, memberikan arahan, bimbingan dan bantuan sejak masa pendidikan spesialis mata, saat mengambil fellowship hingga membantu dalam disertasi penulis.
10. **Dr. dr. Burhanuddin Bahar**, yang telah memberikan pengajaran mengenai pengolahan dan analisis data.
11. Semua dosen dan staf administrasi program studi S3 Ilmu Kedokteran yang telah banyak membantu dari awal studi hingga tahap akhir penyelesaian studi penulis.
12. Staf laboratorium HUM-RC RS UNHAS, **Ibu Handayani Halik, S.Si., M.Kes** yang telah membantu dalam penelitian penulis
13. Kepada **kakanda Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran UMI, Dr. dr. Nasrudiin A. Mappeware, Sp.OG(K), MARS, Wakil Dekan II, Dr. dr. Ida Royani, M.Kes, Wakil Dekan III, dr. Syamsu Rijal, Sp.PA** yang selalu menjadi pimpinan sekaligus sahabat bagi penulis yang telah memberikan begitu banyak keringanan kepada saya dalam menjalankan tugas saya sebagai dosen di FK UMI selama persiapan disertasi penulis. Terima kasih untuk segala do'a,

keceriaan, kebersamaan, motivasi dan tempaan yang diberikan kepada penulis sehingga penulis bisa dalam tahap ini.

14. Kepada ketua Program Studi Profesi Dokter FK UMI, sekaligus sahabat baik penulis, **Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad**, terima kasih atas ketulusannya mendampingi saya dalam suka dan duka sejak masih menjalani kuliah di FK UMI hingga saat ini. Terima kasih atas keluangan yang diberikan dalam pekerjaan penulis sebagai sekretaris selama masa persiapan disertasi ini. Terima kasih telah banyak mengambil alih tugas penulis selama masa-masa akhir persiapan disertasi ini dan terima kasih juga atas 22 tahun persahabatan yang terjalin.
15. Kepada sahabat saya, **dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes**, terima kasih atas segala dukungan, bantuan dan motivasi yang diberikan sehingga alhamdulillah kita bersama dapat melalui seluruh tahapan ini. Terima kasih sudah menjadi teman terbaik sejak menjalani studi Pendidikan spesialis mata hingga bersama menempuh Pendidikan S3.
16. Kepada adik-adik saya di subdivisi pediatrik oftalmologi dan strabismus, **dr. Ratih Natasha Maharani, Sp.M(K), M.Kes** dan **dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, M.Kes** yang banyak membantu dalam pengambilan sampel penelitian dan selalu siap setiap saat meluangkan waktunya untuk membantu penulis.
17. Kepada dokter staf dosen Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran UNHAS, khususnya **dr. Adelina T. Poli, Sp.M, M.Kes**, **dr. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes**, **dr. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes**, **dr. Ahmad Ahsraf, Sp.M(K), M.Kes**, **dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes**, **dr. Azhar Farid Musaddik, Sp.M, M.Kes**, **dr. Idayani Panggalo, Sp.M, M.Kes**, **dr. Muhammad Irfan, Sp.M, M.Kes**, **dr. Ririn Nislawati, Sp.M(K), M.Kes**, **dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, M.Kes** terima kasih atas segala dukungan, keceriaan dan semangat yang diberikan kepada penulis.

18. Adik-adik residen **dr. Gerhanawati** dan **dr. Meiliana Lay** yang sudah sangat membantu penulis selama melakukan penelitian dan dalam persiapan disertasi ini.
19. Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata FK UNHAS **Ibu Endang Sriwahyuningsih** yang banyak membantu selama pendidikan S3 ini.
20. Teman-teman S3 Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran UNHAS Angkatan 2015 atas bantuan, motivasi dan kebersamaan dalam menempuh studi di program studi S3 Fakultas Kedokteran UNHAS Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya dan tak terhingga kepada suami tercinta, **dr. Tommy Rubiyanto, Sp.B, Sp.BA** dan anak-anakku tersayang **Muhammad Daffa Tsaqif Naufal** dan **Dafinah Shafa Malikhah**, atas semua pengertian, kesabaran dan kasih sayang serta senantiasa mendoakan dan memberikan motivasi kepada penulis dari awal Pendidikan hingga akhir penyelesaian disertasi ini.

Ucapaj terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam pralata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.

Smeoga Allah SWT selalu memberikan berkah dan rahmatNya serta melipatgandakan segala amal kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini dan smeoga disertasi ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua. Aamiin.

Wassalamualaikum Warahmatulahi Wabarakatuh.

Makassar, September 2020

Marlyanti Nur Rahmah

ABSTRAK

MARLYANTI NUR RAHMAH, Ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella (dibimbing oleh Budu, Habibah S. Muhiddin dan Andi Muhammad Ichsan)

Penelitian ini bertujuan menganalisis ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella.

Penelitian ini menggunakan desain *case control study*. Sebanyak 15 penderita katarak kongenital masuk dalam penelitian dan dilakukan pemeriksaan untuk melihat antibodi anti rubella sebelum dilakukan operasi pengangkatan katarak. Sampel kapsul dan massa lensa diambil saat operasi untuk dilakukan pemeriksaan ekspresi mRNA dengan menggunakan real time PCR dan mutasi gen PITX3.

Hasil penelitian menunjukkan ekspresi mRNA gen PITX3 antara katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella dan non infeksi rubella tidak berbeda signifikan. Mutasi gen PITX3 c.968delC yang menyebabkan perubahan asam amino Arg278Val didapatkan pada 27,3% penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella dan tidak didapatkan pada penyebab non infeksi rubella.

ABSTRACT

MARLYANTI NUR RAHMAH, mRNA expression and mutation of PITX3 gene in congenital cataract caused by rubella virus infection (Supervised by Budu, Habibah S. Muhiddin dan Andi Muhammad Ichsan)

The aim of this study is to analyze mRNA expression and mutation of PITX3 gene in congenital cataract caused by rubella virus infection.

This study is case control study. 15 congenital cataract patients was enrolled in this study and tested for anti-rubella antibodies and then underwent cataract surgery. Lens capsule and lens mass samples were taken during surgery to be examined for mRNA expression of PITX3 gene using real time polymerase chain reaction (PCR) test and PITX3 gene mutation.

The result of this study shows no significant difference in mRNA expression of PITX3 gene between congenital cataract caused by rubella virus infection and non rubella infection. PITX3 gen c.968delC that changed the amino acid Arg278Val was found in 27,3% congenital cataract caused by rubella virus infection and none in non rubella infection.

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	8
II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Embriologi Lensa.....	9
B Anatomi Lensa.....	14
C. Fisiologi Lensa.....	17
D. Katarak Kongenital	20
E. Genetika Pada Katarak Kongenital.....	30
F. Kerangka Teori	41

G. Kerangka Konsep	42
H. Hipotesis	42
III METODE PENELITIAN	
A. Design Penelitian	43
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	43
C. Sampel Penelitian.....	44
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
E. Prosedur Kerja Penelitian.....	45
F. Alur Penelitian	54
G. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	55
H. Analisis Data.....	57
I. Etik Penelitian	57
IV HASIL PENELITIAN	
A. Hasil Penelitian	58
B. Pembahasan	66
C. Keterbatasan Penelitian.....	83
V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Ringkasan.....	84
B. Kesimpulan.....	84
C. Saran	85

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Karakteristik Responden dan Penyebab katarak kongenital	59
2.	Hasil pemeriksaan Ekspresi mRNA Gen PITX3 Pada Penderita Katarak Kongenital	59
3.	Hubungan Infeksi Rubella dengan Ekspresi mRNA Gen PITX3 Pada Penderita Katarak Kongenital.....	60
4.	Perbedaan Ekspresi mRNA Gen PITX3 pada Penderita Katarak Kongenital	61
5.	Hubungan Infeksi Rubella dengan Mutasi Gen PITX3 Pada Penderita Katarak Kongenital.....	65

DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Embriologi Lensa	10
2.	Lensa Embrio	12
3.	Lensa Embrionik	13
4.	Kapsul Lensa	15
5.	Nukleus lensa.....	16
6.	Protein Lensa	18
7.	Teori pump-leak	19
8.	Gambar skematik gen, domain protein dan posisi mutase PITX3	40
9.	Alur Penelitian	54
10.	Ekspresi mRNA gen PITX3 pada kapsul lensa dan massa lensa	60
11.	Hasil amplifikasi gen PITX3	62
12.	Elektroforegram Hasil Sekuensing Gen PITX3 Ekson 4 pada Posisi Kodon 257 pada Sampel Normal/control	63
13.	Elektroforegram Hasil Sekuensing Gen PITX3 Ekson 4 pada Posisi Kodon 322 pada Sampel 3.....	64
14.	Elektroforegram Hasil Sekuensing Gen PITX3 Ekson 4 pada Posisi Kodon 322 pada Sampel 4.....	64
15.	Elektroforegram Hasil Sekuensing Gen PITX3 Ekson 4 pada Posisi Kodon 322 pada Sampel 9.....	65

DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1.	Lembar Persetujuan Komisi Etik	100
2.	Master Tabel Penelitian	101
3.	Hasil Elektroforegram	102
3.	Daftar Riwayat Hidup	117

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan.	Arti dan keterangan
µl	mikroliter
µm	mikrometer
cDNA	Complement DNA
CFU's	<i>Coloni Forming Units</i>
DNA	Deoxyribonucleid Acid
ml	mililiter
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
n	Sampel
PCR	Polymerase Chain Reaction
RNA	Ribonucleic Acid
RS	Rumah Sakit
rt-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
SD	Standar Deviasi
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Katarak pada anak dapat di klasifikasikan sebagai bentuk kongenital, infantil, atau juvenil tergantung pada usia kejadian. Katarak kongenital merupakan katarak yang terjadi saat kelahiran dan pada beberapa kasus dapat tidak diketahui hingga terjadi gangguan pada fungsi visual anak atau terlihat refleks pupil berwarna putih. Katarak infantil merupakan katarak yang terjadi di usia 2 tahun pertama kehidupan, sedangkan katarak juvenil merupakan katarak yang berkembang selama dekade pertama kehidupan. (Pandey, S.K *et al.*, 2005)

Pada tahun 2010 WHO menetapkan definisi gangguan penglihatan menjadi empat tingkatan fungsi penglihatan, yaitu penglihatan normal (kategori 0), gangguan penglihatan sedang (kategori 1), gangguan penglihatan berat (kategori 2), dan buta (kategori 3-5). Gangguan penglihatan sedang dan berat disebut *low vision*. Berdasarkan definisi tersebut, diperkirakan pada tahun 2010 terdapat 285 juta orang yang mengalami gangguan penglihatan di seluruh dunia: 39 juta diantaranya adalah buta, 246 juta *low vision* dan 19 juta adalah anak-anak (usia 0-14 tahun). Katarak kongenital bilateral adalah penyebab paling umum kebutaan yang dapat dicegah pada anak-anak di seluruh dunia. Di negara berkembang, prevalensi kebutaan katarak lebih tinggi, sekitar 1 sampai 4

per 10.000 kelahiran. Menurut WHO 1,5 juta anak di dunia mengalami kebutaan dan 1 juta di antaranya terdapat di Asia dan sekitar 10% - 40% kebutaan itu disebabkan oleh katarak kongenital. Di Indonesia sendiri dari hasil penelitian Darmawan M. Sophian dkk, didapatkan 214 mata dari 164 pasien di RS. Dr. Sardjito dan RS. Mata YAP, Yogyakarta dalam kurun waktu Januari 2003 hingga Desember 2004. (Sophian dkk., 2004)

Masalah kebutaan pada anak terdapat pada sekitar 1,5 juta anak di dunia; 90% dari mereka tinggal di negara-negara berkembang. Kontrol kebutaan pada anak-anak dianggap sebagai prioritas tinggi dalam WHO melalui *VISION 2020*. Terdapat beberapa alasan kebutaan pada anak dianggap sebagai prioritas tertinggi, yaitu beban emosional, sosial, dan ekonomi untuk anak, keluarga, dan masyarakat; di samping itu, banyak dari penyebab kebutaan pada anak dapat dicegah atau diobati (Gilbert C Foster, 2001; Foster A, 1993). Meskipun jumlah kebutaan pada anak lebih rendah dari pada orang dewasa, namun jumlah tahun mengalami kebutaan atau "*blind years*" karena kebutaan pada anak diperkirakan sama dengan jumlah kebutaan karena katarak setiap tahun atau "*cataract blind years*" pada orang dewasa. Mordibitas penglihatan dapat berasal dari ambliopia deprivasi, ambliopia refraksi, glaukoma dan ablasio retina. Penyakit metabolik dan sistemik ditemukan sebanyak 60% pada katarak bilateral. Katarak kongenital umumnya menyertai retardasi mental, tuli, penyakit ginjal, penyakit jantung dan gejala sistemik.

Berbagai penelitian etiologis katarak pediatrik telah dilakukan di negara yang sedang berkembang maupun pada negara berkembang untuk mengetahui faktor kausatif katarak pada anak. Faktor herediter, metabolik, kelainan okular atau sistemik dan trauma merupakan faktor-faktor yang diketahui berperan dalam patogenesis katarak pada anak. Penelitian yang dilakukan di berbagai daerah di India memperlihatkan variasi faktor etiologis yang menyebabkan katarak pediatrik. Pada India selatan, diantara katarak non-trauma, 25% adalah herediter, 15% akibat *congenital rubella syndrome* dan 51% idiopatik. Hampir setengah dari katarak non trauma pada populasi tersebut disebabkan oleh penyebab yang dapat dicegah, seperti penyakit infeksi *congenital rubella syndrome*, toxoplasma dan cytomegalovirus dan penyakit autosomal dominan. Infeksi yang terjadi selama periode kritis perkembangan organ dan dengan kondisi sistem imun yang belum terbentuk dipercaya berperan dalam manifestasi katarak. Meskipun demikian, tidak semua anak yang memiliki riwayat keluarga ataupun menderita infeksi rubella, toxoplasma maupun cytomegalovirus akan lahir dengan katarak. Mekanisme molekular yang pasti bagaimana virus tersebut menyebabkan katarak juga belum diketahui dengan jelas. Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa virus rubella mengganggu jalur proliferasi seluler, mengubah struktur sitoskeletal dan menginduksi perubahan mitokondria dan melahirkan hipotesis bahwa apoptosis yang diinduksi oleh virus berkontribusi terhadap efek teratogenik dari virus Rubella.(Geyer H et all, 2016)

Penelitian yang dilakukan oleh George S, et all membuktikan bahwa replikasi virus rubella pada sel endotel fetus menyebabkan *downregulation* dari gen yang dibutuhkan dalam perkembangan telinga dan mata. Masih belum diketahui dengan pasti, produk gen virus yang mana dan faktor transkripsi selular mana yang bertanggungjawab terhadap terjadinya *downregulation* dari gen-gen ini. (Geyer H et all, 2016) Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya dapat diduga bahwa infeksi virus dapat menyebabkan gangguan pada gen yang terlibat dalam proses pembentukan dan perkembangan lensa.

Pada sisi yang lain, katarak kongenital herediter atau sporadik secara genetika juga sangat heterogen. Hal ini dikarenakan mutasi yang berbeda pada gen yang sama dapat menyebabkan pola katarak yang sama, sedangkan morfologi katarak sangat bervariasi, dimana dalam beberapa keluarga dapat menunjukkan mutasi yang sama di gen tunggal dan dapat menyebabkan fenotip yang berbeda. Identifikasi gen penyebab katarak kongenital dari beberapa penyebab, baik yang herediter, sporadik maupun infeksi dapat membantu menjelaskan etiologi dari beberapa katarak. Oleh karena banyaknya gen yang terlibat dalam patomekanisme terjadinya katarak kongenital herediter, sporadik maupun infeksi, maka akan dipilih beberapa gen untuk dapat lebih memahami patomekanisme terjadinya katarak pada anak.

Untuk saat ini, lebih dari 25 lokus dan gen pada kromosom yang berbeda telah terkait dengan katarak kongenital. Mutasi pada gen yang

berbeda, yang menyandikan protein sitoplasma utama lensa manusia, memiliki kaitan dengan katarak dari berbagai morfologi, termasuk gen yang mengkode crsyallin (CRYA, CRYB, dan CRYG), connexins lensa tertentu (Cx43, Cx46, dan Cx50) (22), protein intrinsik utama (MIP) atau aquaporine, protein struktural sitoskeletal, PITX3, avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAF), dan *transcription factor 4*. Mutasi pada gen faktor transkripsi telah menyebabkan kelainan pada perkembangan segmen anterior, namun hanya tiga gen, yaitu PITX3, MAF dan HSF4 yang menyebabkan *isolated cataract*.(Reddy MA *et al.*, 2004)

PITX3 merupakan faktor yang sangat penting terhadap pembentukan lensa. Adanya delesi pada gen menyebabkan gangguan pada pembentukan lensa pada mutan tikus. Didapatkan adanya interaksi genetik antara PITX3 dan FOXE3 yang merupakan faktor transkripsi yang diekspresikan bersamaan pada pembentukan lensa dan memberikan efek yang sama pula bila kedua faktor genetik ini tidak muncul pada pembentukan lensa. PITX3 sangat jelas penting untuk pembentukan lensa. Sel lensa tidak akan mengalami diferensiasi, sel fiber tidak akan terbentuk, proliferasi sel akan berkurang dan apoptosis akan meningkat pada kondisi dimana gen tersebut mengalami gangguan. Secara tidak langsung gangguan pada gen PITX3 akan mengganggu ekspresi dari gen PROX1, dimana gen PROX1 sendiri meregulasi ekspresi gen crystallin.(Martinez O *et al.*, 2009)

Meskipun PITX3 bukan merupakan kandidat gen yang sering

dihubungkan dengan katarak kongenital terutama yang disebabkan oleh virus rubella, namun terdapat beberapa alasan mengapa gen ini penting, yang pertama karena gen ini memainkan peranan yang sangat penting dalam mempertahankan perkembangan mata, kedua sejak penelitian awal tahun 1998 yang mengidentifikasi adanya mutasi pertama pada gen PITX3 pada manusia hingga saat ini, hanya sedikit penelitian yang dilakukan terkait gen ini dan hanya terdapat tujuh mutasi unik yang pernah diidentifikasi. (Semina EV, Ferrel RE *et al.*, 1998; Fan Q *et al.*, 2019) Selain itu gen PITX3 merupakan faktor transkripsi yang terbentuk lebih awal sebelum *lens vesicle* terbentuk, sehingga dapat dilihat pengaruh dari infeksi virus rubella sejak awal pertama kehidupan. Gen PITX3 juga secara tidak langsung dapat mempengaruhi ekspresi dari gen *crystallin* yang sangat diperlukan untuk diferensiasi serat lensa. Oleh karena itu peneliti ingin melihat bagaimana pengaruh infeksi virus rubella dan gen PITX3 dalam proses terjadinya katarak kongenital. Sepengetahuan peneliti, belum ada penelitian yang melaporkan mutasi dan ekspresi mRNA pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Bagaimana ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella.

2. Tujuan Khusus

- a. Melihat adanya ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella.
- b. Melihat adanya ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang tidak disebabkan oleh infeksi virus rubella
- c. Menganalisis hubungan antara penyebab infeksi virus rubella dan non infeksi virus rubella terhadap ekspresi mRNA
- d. Melihat adanya mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella dan non infeksi virus rubella.

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk memberikan gambaran dan tambahan informasi mengenai patogenesis katarak kongenital yang disebabkan oleh infeksi virus rubella.
2. Dengan mengetahui pengaruh infeksi virus rubella terhadap ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada katarak kongenital, diharapkan dapat mengurangi angka kejadian katarak kongenital dengan cara vaksinasi, konseling genetik dan edukasi ibu hamil.
3. Dengan mengetahui patogenesis penyebab katarak kongenital yang berpengaruh terhadap ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada katarak kongenital dan mengetahui obat untuk mencegahnya, diharapkan dapat dilakukan modifikasi ekspresi gen dengan *target-specific therapy*.

BAB II

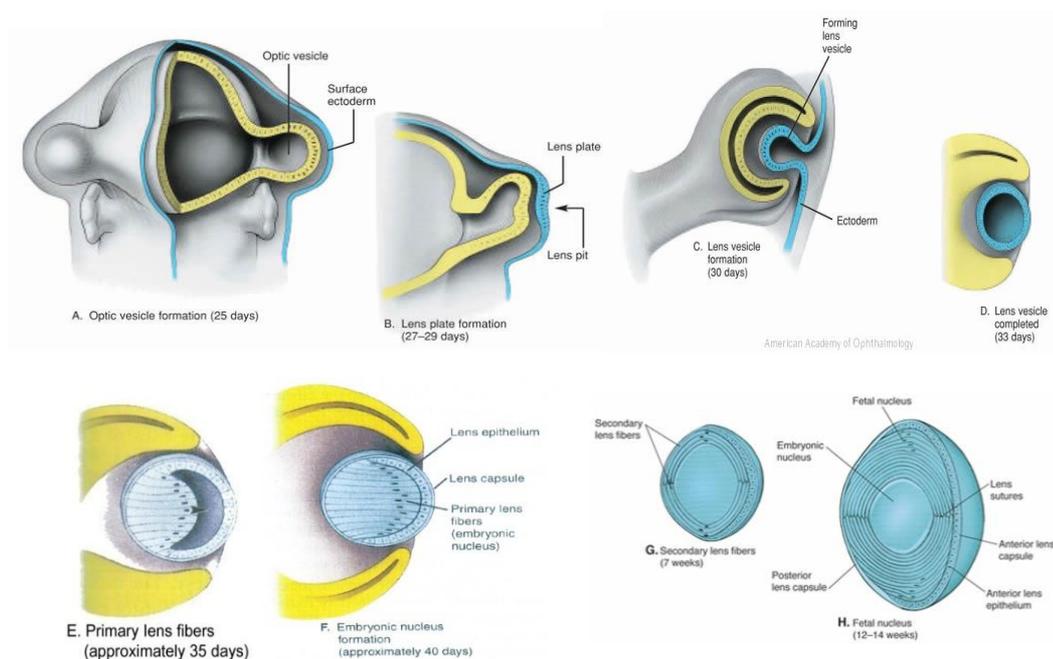
TINJAUAN PUSTAKA

A. Embriologi Lensa

Pembentukan lensa adalah hasil dari serangkaian proses induktif. Lensa terbentuk dari ectoderm permukaan diatas vesikel optik. *Lensa placode* muncul pada vesikel optik yang menonjol dari otak depan, sekitar hari ke-25 kehamilan, yang merupakan penebalan ektoderm permukaan, satu lapisan sel kuboid, yang berinvaginasi kedalam ektoderm neural dari vesikel optik sebagai *lens pit*, dan akan terlepas dari permukaan pada hari ke-33. Sel-sel anterior tetap sebagai satu lapisan sel epitel kuboid sedangkan sel posterior memanjang membentuk sel serat lensa primer dan mengisi lumen vesikel. Sel-sel epitel pada permukaan anterior kemudian bermigrasi lateral ke daerah ekuator dan membentuk ekuator lensa. Selama bulan ketiga kehamilan, akan terbentuklah serat lensa sekunder. (Santana Alessandro *et al.*, 2011)

Secara embriologi, mata di bentuk dari 3 lapisan embrionik primitif, yaitu ektoderm permukaan, ektoderm neural dan mesoderm. Lensa sendiri berasal dari bagian ektoderm permukaan. Pada hari ke-25 masa gestasi 2 tonjolan lateral yang disebut vesikel optik terbentuk dari otak bagian depan. Saat vesikel optik membesar dan berkembang ke lateral,

vesikel akan semakin mendekati ektoderm permukaan yang terdiri dari selapis sel kuboid. Pada hari ke-27 masa gestasi, sel-sel ektoderm permukaan yang melapisi vesikel optik akan berubah menjadi bentuk kolumnar dan menebal, yang disebut dengan *lens placode*. *Growth factor* pada Bone Morphogenetic Protein (BMP) dibutuhkan pada pembentukan *lens placode*.(Cantor B Louis, 2014)



Gambar 1. Embriologi lensa (Cantor B Louis, 2014)

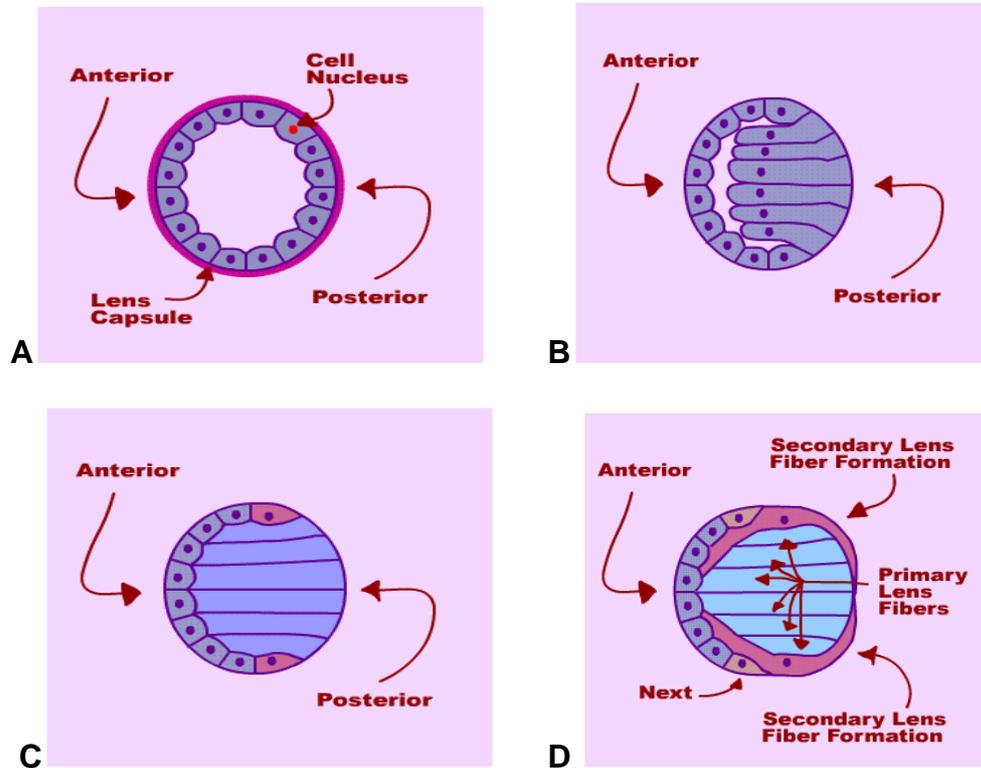
Lens pit atau fovea lentis muncul pada hari ke-29 masa gestasi sebagai suatu penonjolan kecil yang terletak di sisi inferior dari pusat *lens plate*. Lens pit ini menjadi semakin dalam melalui proses multiplikasi dan invaginasi seluler, seiring dengan itu tangkai sel-sel yang menghubungkan lens pit dengan permukaan ectoderm akan mengalami konstiksi dan

menghilang, menghasilkan sebuah bulatan yang terdiri atas selapis sel kuboid yang terbungkus di dalam suatu membrane basalis yang disebut *lens vesicle*. Pada usia hari ke-33 masa gestasi, diameter vesikel lensa berukuran kira-kira 0,2 mm. (Kuszak JR, 2003; Cantor B Louis, 2014)

1. Serat lensa primer dan nukleus embrionik

Pada tahap perkembangan selanjutnya terjadi pada sel-sel posterior vesikel lensa menjadi lebih kolumnar dan mulai tumbuh memanjang ke arah anterior sehingga secara progresif menutup lubang vesikel lensa. Pada proses selanjutnya, inti serat lensa akan berpindah dekat lamina basal posterior ke posisi lebih anterior dari serat lensa. Seiring proses ini organel intraseluler akan menjadi tidak nyata. Kumpulan sel yang memanjang ini di ketahui sebagai serat lensa primer yang akan membentuk nukleus embrionik dan akan menempati area tengah lensa pada masa dewasa. Penutupan lubang vesikel lensa ini akan sempurna pada hari ke-40 masa gestasi.(Kuszak JR, 2003; Cantor B Louis, 2014)

Sel-sel anterior vesikel lensa tidak mengalami perubahan, dimana selapis sel-sel kuboid dikenal juga sebagai epitel lensa. Diferensiasi dan pertumbuhan lensa selanjutnya berasal dari epitel lensa. Kapsul lensa merupakan perkembangan membrane basalis epitel lensa bagian anterior dan serat lensa di posterior.(Cantor B Louis, 2014)

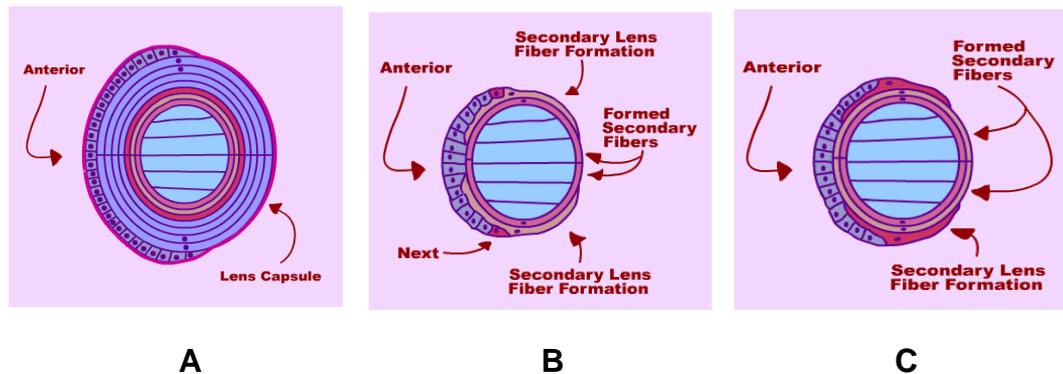


Gambar 2. Lensa Embrio (serat lensa primer) A. Pembentukan epitel lensa, B. Elongasi epitel posterior ke anterior, C. Pembentukan serat lensa primer, D. Pembentukan serat lensa sekunder(Kuszak JR, 2003)

2. Serat lensa sekunder, nukleus fetal dan sutura lentis

Sekitar usia 7 minggu masa gestasi, sel-sel epitel lensa di daerah ekuator mulai bermitosis dengan cepat dan memanjang untuk membentuk serat lensa sekunder. Bagian anterior setiap serat lensa yang berkembang akan tumbuh ke anterior kearah polus anterior lensa dan menyusup di bawah epitel lensa, begitu pula di bagian posterior, serat lensa akan tumbuh kearah posterior dan tetap berada dalam kapsul lensa. Serat

lensa yang terbentuk sejak bulan ke-2 hingga bulan ke-8 masa gestasi ini disebut sebagai nukleus fetal.(Cantor B Louis, 2014)



Gambar 3. Lensa Embrionik (serat lensa sekunder). A. Diferensiasi serat lensa primer dan sekunder, B. Pembentukan serat lensa sekunder dari serat lensa primer, C. Diferensiasi serat lensa sekunder(Kuszak JR, 2003)

Hanya serat lensa sekunder bagian luar saja yang mengandung nukleus dan organel seluler. Seiring dengan bertambahnya serat lensa, maka akan dihasilkan protein sitoplasmik yang disebut crystallin, dimana proses ini diikuti dengan hilangnya nukleus serta organel seluler seperti badan golgi, retikulum endoplasma dan mitokondria.(Kuszak JR, 2003)

Pertumbuhan lensa manusia berlangsung sepanjang hidup. Faktor-faktor yang mengatur pertumbuhan lensa manusia masih belum jelas, namun dari percobaan in vitro yang dilakukan ditemukan ada beberapa *growth factor* yang dapat menstimulasi proliferasi sel epitel lensa, meliputi : *fibroblast growth factor* (FGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *epidermal growth factor* (EGF) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF).(Beebe CD, 2003)

B. Anatomi Lensa

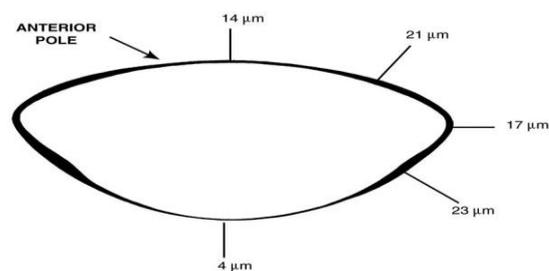
Lensa berbentuk bikonveks, transparan, avaskuler dan noninnervasi, terletak di posterior iris dan anterior korpus vitreus. Lensa bergantung pada posisinya oleh *zonula zinnii*, yang terdiri dari serat lembut sampai kuat untuk menyokong lensa dan melekat pada korpus siliaris. Permukaan posterior lensa lebih cembung dari permukaan anterior, dimana titik pusat pada permukaan anterior dan posterior disebut sebagai polus anterior dan polus posterior. Polus anterior dan posterior dari lensa dihubungkan oleh sebuah garis khayal yang disebut aksis. Meridian adalah garis-garis yang melewati tengah permukaan lensa baik pada permukaan anterior maupun permukaan posterior lensa. Garis yang mengelilingi lensa dan tegak lurus terhadap aksis dinamakan Ekuator. (Gabelt, 2005)

Pada fetus, bentuk lensa hampir sferis dan lemah. Pada orang dewasa lensanya lebih padat dan bagian posterior lebih konveks. Proses sklerosis bagian sentral lensa, dimulai pada masa kanak-kanak dan terus berlangsung secara perlahan-lahan sampai dewasa dan setelah ini proses bertambah cepat dimana nukleus menjadi lebih besar dan korteks bertambah tipis.

Lensa terdiri dari :

a. Kapsul lensa.

Merupakan suatu membran yang membungkus seluruh lensa bersifat transparan dan halus. Kapsul lensa sangat elastik dan bentuknya dapat menjadi lebih bulat ketika tidak dipengaruhi tegangan dari zonula zinnii.



Gambar 4. Kapsul lensa (Cantor B Louis, 2014)

b. Epitel lensa.

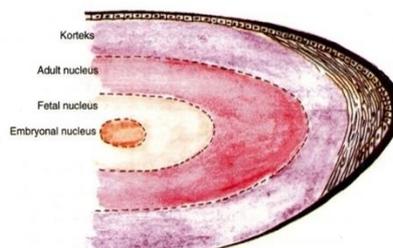
Epitel lensa terletak di bagian anterior lensa sampai ekuator antara kapsul lensa dan serat lensa tetapi tidak terdapat pada kapsul posterior. Setiap sel mengandung sebuah penonjolan nukleus tapi relatif sedikit organel sitoplasmik. Epitel lensa berperan dalam proses metabolisme aktif dan dapat melakukan semua aktifitas sel normal, termasuk biosintesa DNA, RNA, protein dan lipid. Epitel lensa juga dapat menghasilkan ATP untuk memenuhi kebutuhan energi lensa.

c. Nukleus dan korteks lensa.

Nukleus dan korteks lensa terbentuk dari lamella konsentris yang panjang. Masing-masing serat lamelar mengandung sebuah inti gepeng. Pada pemeriksaan mikroskop, inti ini jelas di bagian perifer lensa di dekat

ekuator dan bersambung dengan lapisan epitel subkapsul.(Gilbert, C, 2006)

Serat lensa yang terbentuk paling awal dan terletak di sentral disebut nukleus dan serat lensa yang terbentuk selanjutnya dan terletak dilapisan luar dinamakan korteks. Di dalam lensa terdapat beberapa jenis nukleus yang dibedakan berdasarkan usia dari serat-serat lensa yang membentuknya. Nukleus lensa terdiri dari nukleus embrional, fetal, infantil dan dewasa.



Gambar 5. Nukleus lensa (Skuta *et al.*, 2014)

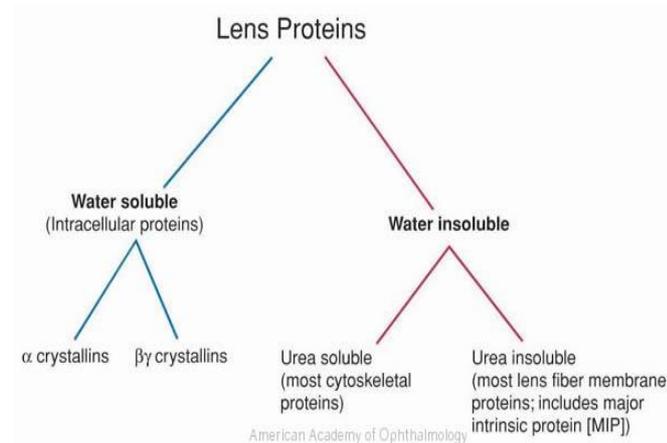
Nukleus embrional adalah massa serat lensa yang paling awal terbentuk dan terletak di sentral lensa dan diikuti oleh nukleus fetal dengan bentuk Y sutura, kedua nukleus tersebut sebagai hasil produksi terus menerus dari serat lensa yang terbentuk pada masa embriogenesis. Serat yang terbentuk setelah lahir dan menyusun bagian awal dari massa serat dikenal sebagai nukleus dewasa. Ukuran dari nukleus embrional dan fetal tetap konstan sementara ukuran dari nukleus dewasa selalu meningkat. Daerah yang mengelilingi nukleus dewasa dan mengandung

serat nukleus yang baru terbentuk disebut korteks lensa.(Cantor B Louis, 2014)

C. Fisiologi Lensa

Jumlah protein lensa manusia sekitar 33% dari beratnya. Konsentrasi protein yang tinggi diperlukan untuk memperoleh indeks bias dimana berguna dalam pembiasan sinar dan transparansi lensa. Protein lensa dibagi menjadi dua bagian yaitu yang larut dalam air dan yang tidak larut dalam air. Protein yang larut dalam air jumlahnya sekitar 80% dari protein lensa yang disebut crystallin.(Riordan P, 2000)

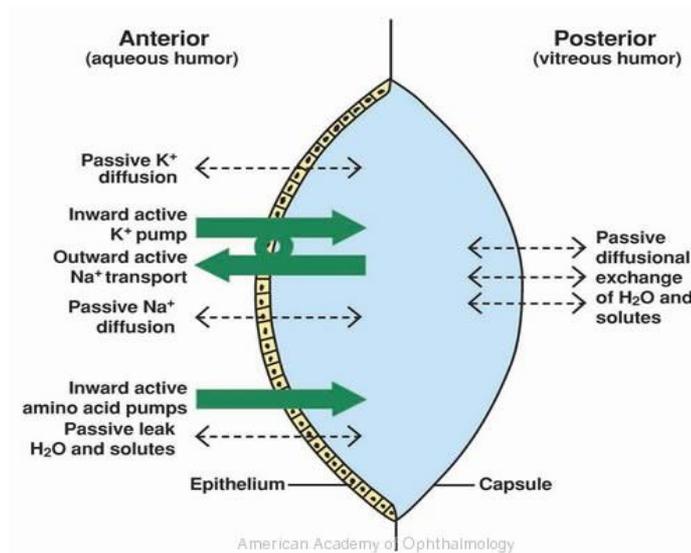
Crystallin adalah protein intraseluler yang berada di epitel dan membran plasma sel serat lensa. Terdapat tiga protein utama, yaitu alfa, beta dan gamma crystallin. Alfa crystallin sekitar 32%, Beta crystallin 55% dan gamma crystallin 1,5%. Alfa crystallin merupakan protein lensa yang paling besar, dengan berat molekul bervariasi dari 600 sampai 4000 kDa. Alfa crystallin terlibat secara spesifik pada transformasi sel epitel menjadi serat lensa dan sintesis alfa crystallin tujuh kali lebih tinggi pada sel epitel dibandingkan pada serat-serat korteks lensa. Gamma crystallin adalah crystallin yang paling kecil dengan berat molekul 20 kDa.(Riordan P, 2000)



Gambar 6. Protein Lensa (Cantor B Louis, 2014)

Fraksi protein yang tidak larut dalam air dibagi menjadi dua yaitu yang larut dalam urea dan yang tidak larut dalam urea. Protein yang larut dalam urea mengandung protein sitoskeletal yang memberikan bentuk struktural pada sel-sel lensa, sedangkan yang tidak larut dalam urea mengandung protein membran plasma yang disebut mayor intrinsic protein (MIP). MIP berjumlah sekitar 50% dari total protein serat lensa. Protein ini memiliki berat molekul 28 kDa yang akan menurun seiring dengan penambahan umur menjadi 20kDa. MIP pertama kali terlihat pada lensa hanya sebagai serat yang mulai memanjang dan dapat di deteksi pada seluruh membran lensa. MIP ditemukan juga terkonsentrasi di gap junction. (Cantor B Louis, 2014)

Perubahan protein yang larut dalam air menjadi tidak larut merupakan proses alami pada maturasi serat lensa. Pada lensa yang transparan protein larut dalam air sekitar 81% sedangkan pada lensa katarak 51,4%. Hilangnya protein ini mungkin dikarenakan keluarnya crystallin utuh melalui kapsul lensa. Pada katarak peningkatan sejumlah protein yang tidak larut dalam air berhubungan dengan derajat kekeruhan lensa. Aspek yang terpenting dari fisiologi lensa adalah mekanisme yang mengontrol keseimbangan air dan elektrolit yang akan memelihara transparansi lensa. Transparansi lensa sangat tergantung pada komponen struktural dan makromolekul, oleh karena itu jika ada gangguan pada hidrasi sel maka dapat mengakibatkan kekeruhan lensa. Epitel lensa merupakan tempat aktifitas transport aktif dalam lensa. Keseimbangan kation yang masuk dan keluar dari lensa dihasilkan oleh permeabilitas membran sel dan aktifitas pompa sodium ($Na^+K^+ATPase$). Secara fungsional pompa sodium didapatkan dipermukaan anterior lensa, khususnya di epitel lensa.(Cantor B Louis, 2014; Beebe CD, 2003)



Gambar 7. Teori *pump-leak* (Cantor B Louis, 2014)

Transport membran dan permeabilitas membran juga merupakan pertimbangan yang penting untuk nutrisi lensa. Transpor aktif asam amino berlangsung di epitel lensa melalui mekanisme yang bergantung pada perbedaan konsentrasi sodium yang dilakukan oleh pompa natrium. Glukosa memasuki lensa melalui proses difusi terfasilitasi yang secara langsung dikaitkan ke sistem transport aktif. Produk sisa metabolisme lensa meninggalkan lensa melalui proses difusi sederhana.(Cantor B Louis, 2014)

D. Katarak Kongenital

Katarak adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan opasifikasi dari lensa kristalin mata. Kekeruhan bervariasi tergantung

morfologinya, sering hanya sebagian dari lensa, mungkin statis atau progresif. Secara umum bila kekeruhan terletak lebih posterior maka dampak terhadap fungsinya semakin besar.(Francis JP *et al.*, 2000; Parks M *et al.*, 1993)

Katarak merupakan penyebab dari kecacatan visual di masa kanak-kanak yang dapat diobati, dengan insiden 1-6 per 10.000 kelahiran hidup. Terdapat banyak penyebab, diantaranya termasuk infeksi intrauterin, gangguan metabolisme, dan kelainan kromosom. Katarak juga dapat merupakan pewarisan yang hanya merupakan gambaran kelainan okular atau merupakan bagian dari suatu sindrom. Mayoritas katarak yang diwariskan yang bukan merupakan sindrom menunjukkan gambaran autosomal dominant (AD) namun X-linked dan autosomal resesif juga dapat ditemukan.(Francis JP *et al.*, 2000; Parks M *et al.*, 1993)

1. Epidemiologi

a. Frekuensi.

Katarak kongenital bertanggung jawab terhadap 5% sampai 20 % kebutaan pada anak bayi di dunia dan terdapat persentase yang tinggi terhadap gangguan penglihatan pada anak di negara berkembang. Prevalensi katarak pada anak bervariasi antara 1,2 sampai 6 kasus per 10.000 bayi. Di negara maju, katarak herediter merupakan kasus yang sering ditemukan, namun pada negara berkembang 25% katarak pada

bayi disebabkan infeksi kogenital dari virus rubella. Secara global, 190.000 anak mengalami kebutaan karena katarak.(Amit Raina *et al.*, 1998; Kuldeep, 2000)

b. Morbiditas.

Mordibitas penglihatan mungkin berasal dari ambliopia deprivasi, ambliopia refraksi, glaukoma (sebanyak 10% setelah operasi pengangkatan), dan *retinal detachment*. Penyakit metabolik dan sistemik ditemukan sebanyak 60% pada katarak bilateral. Katarak kongenital umumnya menyertai pada retardasi mental, tuli, penyakit ginjal, penyakit jantung dan gejala sistemik.(Tsai, 2011)

2. Etiologi

a. Herediter.

Katarak Herediter (Mendel) adalah yang paling sering diwariskan sebagai sifat dominan autosomal, tetapi juga bisa diwariskan secara autosomal resesif, atau dengan model X-linked. Katarak yang identik secara fenotip dapat berupa hasil dari mutasi pada lokus genetik yang berbeda, dan mungkin memiliki pola warisan yang berbeda, sementara katarak yang secara fenotip berubah-ubah dapat ditemukan dalam sebuah keluarga besar tunggal. Katarak dapat terisolasi atau dapat terjadi dalam hubungannya dengan penyakit metabolik dan sindrom genetik. Katarak kongenital *isolated* cenderung bersifat Mendel yang sangat penetran,

dengan autosomal dominan yang lebih umum daripada katarak autosomal resesif. Saat ini terdapat sekitar 39 lokus genetik *isolated cataract* yang telah dipetakan, walaupun jumlahnya terus meningkat. Gen dan mutasi yang menyebabkan katarak kongenital pada 26 dari 39 lokus yang dipetakan untuk katarak kongenital terisolasi maupun infantil, telah dikaitkan dengan mutasi-mutasi pada gen tertentu. Dari famili katarak yang mana gen mutannya diketahui, sekitar setengahnya memiliki mutasi pada kristalin, sekitar seperempatnya memiliki mutasi pada koneksin, dengan sisanya dibagi di antara gen-gen *heat shock transcription faktor-4* (HSF4), *aquaporin-0* (AQP0, MIP), dan *beaded filament structural protein-2* (BFSP2). (Hejtmancik, 2001)

b. Penyebab Lainnya.

Infeksi seperti toxoplasma, rubella (paling banyak), *cytomegalovirus*, herpes simplex, sifilis, poliomyelitis, influenza, Epstein-Barr virus saat hamil paling banyak menyebabkan katarak kongenital. Selain itu, obat-obatan prenatal (*intra-uterine*) seperti kortikosteroid dan vitamin A, radiasi ion prenatal (*intra-uterine*) seperti x-rays dan kelainan metabolik seperti diabetes pada kehamilan dapat menyebabkan katarak kongenital. Namun sebagian besar kasus katarak adalah idiopatik, yaitu tidak diketahui penyebabnya. (Hejtmancik, 2001)

3. Rubella dan katarak kongenital

a. Definisi

Rubella merupakan penyakit menular yang akut, biasanya ringan, yang disebabkan oleh virus rubella. Penyakit rubella ditandai oleh erupsi kulit dengan tanda dan gejala yang tidak spesifik, termasuk eritematous transien dan terkadang gatal, limfadenopati post-auricular atau suboksipital, arthralgia dan demam. Virus rubella merupakan famili Togaviridar dan merupakan satu-satunya anggota dari genus Rubivirus. Transmisi rubella postnatal umumnya melalui pernapasan dan umumnya didapat pada anak-anak dan dewasa muda. Virus Rubella dapat menginfeksi plasenta, menyebar ke fetus, dan mengganggu fungsi dari sistem fetal dengan interfensi formasi organ dan menyebabkan inflamasi sistemik. (Tamirat, 2017; Nazme, 2015)

Congenital rubella syndrome (CRS) merupakan kelompok abnormalitas yang terjadi pada infant sebagai hasil dari infeksi maternal dan infeksi fetal dengan virus rubella. Defek utama yang disebabkan oleh infeksi rubella adalah tuli sensorineural, defek pada mata seperti katarak, defek kardiovaskular dan cedera otak yang hanya terjadi setelah infeksi antara minggu ketiga dan ke-16 kehamilan. (Tamirat, 2017; Nazme, 2015)

b. Manifestasi Klinis

Infeksi rubella dapat bersifat asimtomatik atau subklinis pada hampir setengah anak-anak yang terpapar dengan virus ini. Pada orang-orang yang menunjukkan manifestasi klinis dari infeksi ini, gejala biasanya ringan dan dapat sembuh sendiri. Tahap prodromal biasanya berkisar dari 1-5 hari, dengan gejala subfebris, malaise, limfadenopati, dan infeksi saluran pernapasan atas. *Forchheimer spots* (peteki pada palatum molle) dapat muncul sebelum atau bersama-sama dengan bercak pada kulit. Bercak pada kulit umumnya ringan dan berbentuk makulopapul, awalnya pada wajah kemudian menyebar ke bawah. Gejala ini umumnya terjadi 14-17 hari setelah terpapar dan biasanya bertahan selama 3 hari. Rubella sering berlanjut menjadi artralgia/artritis pada wanita (hingga 70%).(Darmadi, 2015)

c. ***Congenital rubella syndrome (CRS)***

Cooper dkk. dalam penelitiannya pada 271 pasien melaporkan adanya penyakit jantung pada 142 (52%) anak, penurunan pendengaran pada 140 (52%) anak dan retardasi psikomotor pada 109(40%) anak. Insidens defek jantung pada CRS dengan keterlibatan mata dapat mencapai angka 95%. (White, 2012)

Sensorineural hearing loss (SNHL) merupakan sebuah temuan yang paling umum di antara anak-anak dengan CRS. Laporan dari Amerika Serikat dan Oman menemukan gangguan pendengaran pada 66-90%

anak dengan CRS. Gangguan ini umumnya bersifat bilateral dan sensorineural. SNHL dapat terjadi setelah infeksi maternal hingga minggu 18-20 dalam kehamilan, sementara defek organogenesis lainnya (katarak dan penyakit jantung) hanya terjadi setelah infeksi sebelum minggu gestasi 9-11.(Yazigi *et al.*, 2017)

CRS mempengaruhi hampir semua struktur okular. Katarak karena rubella merupakan tanda okular yang paling umum namun virus masuk ke dalam lensa sebelum perkembangan kapsul lensa yang akan berfungsi sebagai *barrier* terhadap virus tersebut. Hal ini mungkin alasan mengapa katarak rubella selalu pada nukleus dan umumnya bersifat bilateral. Setelah lahir, lensa dapat menjadi reservoir bagi virus, sehingga terjadi infeksi persisten yang menyebabkan katarak nuklear berkembang menjadi kekeruhan total. Mikroftalmos dapat terjadi karena replikasi sel yang semakin melambat, dilihat dari keterlibatan okular yang simultan dan difus yang menyebabkan katarak dan glaukoma. Virus ini menginvasi endotel kornea yang sedang berkembang dan menyebabkan tampilan berawan. Glaukoma kongenital tidak sering ditemukan karena kegagalan absorpsi dari mesoderm atau kegagalan *Schlemm's canal* untuk berdiferensiasi. Retinopati juga dapat terjadi, dimana dilaporkan bervariasi dari 13,3% hingga 61%. Pigmen dapat berdeposit baik dalam bentuk bubuk halus, granular di seluruh retina, terutama pada polus posterior, atau lesi hitam berbentuk bercak dengan berbagai ukuran dan lokasi yang menyerupai "*salt and pepper*" retinitis pigmentosa. Perubahan pigmen dapat

melibatkan satu atau lebih kuadran tetapi umumnya lebih prominen pada polus posterior. Visus tidak dipengaruhi oleh perubahan pigmen ini dan retinopati tidak berkembang. Kelainan motilitas (strabismus dan nystagmus) sering terjadi dan kemungkinan terjadi karena lesi organik pada mata. Dalam penelitian Vijayalakshmi (2002), katarak terjadi pada 93,1% sampel, dimana katarak nuklear dalam kelompok anak ini memiliki nilai prediksi positif 75% terjadinya CRS. Ditemukan pula semua pasien dengan mikroftalmus juga disertai dengan katarak, dimana membuktikan bahwa infeksi virus ini menurunkan pertumbuhan semua jaringan okular selama organogenesis.(Vijayalakshmi, 2002)

Infeksi rubella yang mengenai anak-anak dan dewasa muda, tidak memiliki konsekuensi dan sering kali tidak terdeteksi. Lebih dari 50% ibu menyangkal adanya riwayat demam atau bercak pada kulit selama kehamilan, yang mungkin terjadi karena sifat subklinis infeksi ini. Ketika ibu terinfeksi selama minggu-minggu awal kehamilan, virus dapat masuk melalui plasenta dan menginfeksi fetus. Virus menyebar dalam tubuh, sebagian besar dalam aliran darah, sehingga mencegah terjadinya pertumbuhan sel. Fetus rentan terhadap infeksi ini karena organogenesis yang cepat dan imunitas spesifik yang belum berkembang terhadap virus ini pada dua trimester pertama. Tingkat kerusakan yang disebabkan bergantung pada virulensi organisme dan waktu terjadinya infeksi pada fetus. Semakin awal infeksi terjadi dalam kehamilan, maka kerusakan yang ditimbulkan semakin besar. Insidens kelainan kongenital dilaporkan

mencapai 90% ketika infeksi terjadi dalam 10 minggu pertama kehamilan. Infeksi rubella pada wanita hamil yang nonimun dapat menyebabkan abortus spontaneous, kematian fetal, atau kelahiran bayi dengan CRS. Pada tahun 2008, WHO memperkirakan jumlah bayi lahir dengan CRS melebihi 110.000, yang menyebabkan rubella menjadi penyebab utama anomali kongenital. Pada 2008, beban CRS tertinggi adalah di negara berkembang, yaitu regio Asia Tenggara (sekitar 48%) dan regio Afrika (sekitar 38%).(White SJ, 2012; Dikjen P2P, 2015)

Studi oleh Chitra S, dkk (2016) menyebutkan bahwa di India, rubella merupakan penyebab 5-25% katarak pada anak-anak. Katarak terjadi ketika infeksi rubella maternal terjadi antara minggu kedua dan kesebelas usia gestasi, di mana merupakan periode suplai darah maksimal ke lensa. Katarak pada CRS dikarakteristik oleh opasifikasi nuklear seperti mutiara. Dari studi Chitra S, dkk diperoleh data penanganan operasi katarak pada katarak rubella yang cepat dapat secara signifikan memperbaiki visus anak.(Kaushik, 2018)

Rubella merupakan Togaviridae. Virus ini terdiri dari RNA rantai-satu, dan masuk dalam sel via jalur endositik. Replikasi virus berlanjut pada area terlokalisir dari nasofaring dan limfanodus regional untuk 7-9 hari dan diikuti oleh penyebaran virus ke tempat-tempat lain dalam tubuh. Periode inkubasi bervariasi dari 14-21 hari. Mekanisme di mana virus rubella menyebabkan cedera pada fetus masih belum dipahami dengan jelas. Sebelum perkembangan dari imunitas maternal berespon, virus menyebar

melalui aliran darah, dan dapat berefek pada jaringan-jaringan maternal, termasuk plasenta. Pemeriksaan dari jaringan yang terinfeksi memberikan dua kemungkinan mekanisme yang terjadi pada rubella sitopatologi: efek sitopatologi langsung, di mana dapat mengakibatkan apoptosis terinduksi oleh virus rubella dan inhibisi dari pembelahan sel yang terinduksi oleh virus. (Nazme NI, 2015)

Cedera vaskular menyebabkan insufisiensi yang lebih penting dalam patogenesis dari CRS. Infeksi plasenta (viremia) yang terjadi selama intrauterin, menyebabkan area nekrotik terdistribusi secara fokal dalam epitelium villi korionik dan dalam sel-sel endotel dari kapiler-kapilernya. Sel-sel ini tampaknya terdeskuamasi ke dalam lumen dari pembuluh-pembuluh darah, yang memberikan kemungkinan bahwa virus rubella berpindah ke dalam sirkulasi fetal sebagai emboli sel endothelial yang terinfeksi, yang dapat menyebabkan infeksi dan kerusakan organ-organ fetal. Partikel-partikel virus Rubella dapat bertahan dalam tempat-tempat tertentu seperti pada lensa kristalina dan antigen virus dapat menetap dalam berbagai target-target organ dengan periode-periode yang rekuren dari peningkatan produksi dan replikasi virus. Virus rubella dapat diisolasi dari cairan serebrospinal, urin dan sekresi nasofaringeal pada infant dengan CRS. (Nazme *et al.*, 2016)

Pada penelitian oleh Nguyen T.V. dkk., ditemukan bukti langsung infeksi viral dalam sel-sel epithelial dari korpus siliaris dan glandula lakrimal. Salah satu fungsi korpus siliaris adalah memproduksi humor

aquous. Humor aquous berperan dalam menyediakan oksigen dan nutrisi untuk lensa, ekskresi produk-produk metabolisme, transport neurotransmitter, stabilisasi struktur okular dan kontribusi pada regulasi homeostasis dari jaringan okular. Jika fungsi-fungsi ini terganggu oleh beberapa etiologi seperti infeksi virus, sirkulasi humor aquous akan terganggu sehingga akan berdampak pada metabolisme lensa dan menyebabkan kekeruhan lensa. Dalam penelitian ini (Nguyen dkk, 2015), dilaporkan bahwa infeksi virus rubella via sistemik dalam tubuh, di mana diidentifikasi bahwa virus menginfeksi korpus siliaris dan hal ini dapat berperan penting dalam kataraktogenesis.(Tamirat B, 2017; Nazme NI, 2015)

E. Genetika Pada Katarak Kongenital

Katarak kongenital memiliki beragam etiologi. Pada kasus di mana penyebabnya adalah genetik, penyakit ini menunjukkan fenotip yang luas dan heterogenitas genetik. Selama beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah dikhususkan untuk memetakan gen yang mendasari gangguan tersebut. Hal ini telah dibantu oleh adanya pengaturan yang luas pada rekayasa genetika model tikus katarak dan banyaknya kandidat gen manusia. Kebanyakan kemajuan sampai saat ini berada pada pengidentifikasian mutasi genetik yang mengindikasikan adanya mutasi genetik autosomal dominan di mana delapan gen telah terlibat dalam kataraktogenesis. Secara keseluruhan terdapat hubungan antara mutasi

genetik yang telah teridentifikasi dengan fenotip dari lensa namun mutasi dari satu lokus dapat memberikan gambaran katarak yang sama. Identifikasi dari gen penyebab katarak yang diwariskan akan meningkatkan pemahaman kita tentang mekanisme yang mendasari kataraktogenesis di masa kecil dan memberikan wawasan lebih luas terhadap pengembangan lensa normal dan fisiologinya. Terdapat kemungkinan bahwa beberapa gen yang menjadi penyebab awal timbulnya katarak juga terlibat dalam katarak terkait usia yang menjadi penyebab paling umum kebutaan di dunia.(Francis JP *et al.*, 2000)

Katarak kongenital herediter diperkirakan berkisar antara 8,3% dan 25%. Khusus untuk katarak kongenital, kekeruhan pada lensa biasanya diikuti oleh kelainan okular lainnya seperti mikrophthalmia, aniridia, atau kelainan pada *anterior chamber* ataupun degenerasi pada retina. Katarak juga mungkin merupakan bagian dari kelainan genetik yang multisistem seperti kelainan kromosom, Lowe syndrome dan neurofibromatosis tipe 2.(Alan Shiels. 2007) Penyebab lainnya termasuk gangguan metabolisme (galaktosemia), infeksi selama embriogenesis, cacat gen dan kelainan kromosom.(Eckstein M,1997)

Penelitian tentang katarak kongenital herediter telah mengidentifikasi beberapa kelas kandidat gen yang mengkode protein crystallin, connexins, aquaporine, protein struktural cytoskeletal dan regulator perkembangan. Identifikasi mutasi yang menyebabkan katarak pada anak mengarah pada pemahaman yang lebih besar dari mekanisme

kataraktogenesis dan memberikan wawasan lebih jauh ke pengembangan dan fisiologi lensa yang normal.(Reddy MA, 2004)

1. Mutasi pada fase awal pembentukan lensa

a. Genetika pada awal pembentukan lensa

Sel yang membentuk lensa merupakan bagian dari ektoderm permukaan. Interaksi antara sel lensa dengan jaringan sekitarnya pada awal pembentukan lensa, dimana sel yang melengkuk pada bagian lain dari kepala embrio akan mengekspresikan faktor transkripsi, PAX6. Pada saat yang bersamaan, sel neural epitelial yang berada pada bagian lain dari diencephalon melakukan pembesaran ke lateral membentuk vesikel yang sebenarnya juga melakukan kontak dengan sel *surface ectoderm*. Sel dari vesikel optik juga mengekspresikan PAX6 yang memiliki fungsi yang sangat esensial dalam pembentukan mata.(Alm Albert, 2011)

PAX6 berperan pada awal pembentukan *neural tube* yaitu saat penutupan *neural tube*, pembentukan otak belakang dan otak depan dan beberapa daerah pada saat pembentukan sistem saraf pusat.(Friedman ; 1998). Gen PAX6 mempunyai peran yang sangat penting dalam pembentukan jaringan dan organ selama embriogenesis. Anggota dari famili gen PAX6 juga berfungsi menjaga kestabilan fungsi dari beberapa sel setelah lahir, dimana PAX6 menyediakan instruksi yang akan membentuk protein yang akan melekat secara spesifik pada DNA dan membantu ekspresi beberapa gen. Oleh karena itu protein PAX6 disebut

sebagai faktor transkripsi. Setelah melakukan kontak, vesikel optik dan bakal dari sel ektoderm lensa mengsekresi matriks ekstraseluler yang dapat menyebabkan kedua lapisan sel ini menyatu satu sama lain. Setelah itu *lens placode* dan tambahan sel dari lengkungan vesikel optik membentuk lens pit. Perubahan morfologi diikuti dengan pembentukan dua lapisan *optic cup*. *Lens placode* yang berinvasi kemudian terpisah dari *surface ectoderm* melalui proses apoptosis sel pada tangkai penghubung antara sel *surface ectoderm* dan lensa. Ekspresi PAX6 pada sel ektoderm menjadi *lens placode* menyebabkan permukaan yang tertinggal menjadi epitel sel kornea dan konjungtiva. Selama proses invaginasi lensa, matriks ekstraseluler antara vesikel optik dan lensa mulai berkurang dan dua jaringan mulai terpisah. Ruang yang terbentuk diantaranya secara langsung diisi oleh jaringan matriks ekstraseluler yang longgar, vitreus primer, yang disekresikan oleh lapisan sel dalam dari *optic cup*.(Alm Albert, 2011)

b. Mutasi gen PAX6 dan PITX3

Salah satu gen sentral dalam pengembangan mata adalah pasangan homeobox gene Pax6.(Hill et al.,1991; Matsuo et al.,1993) Secara klasik kegagalan dalam pengembangan lensa disebabkan adanya gangguan interaksi induktif antara vesikel optik dan ektoderm di atasnya.(Graw J, 2004)

Biasanya, ekspresivitas dari mutasi heterozigot Pax6 mengekspresikan berbagai fenotip dari katarak polar anterior, adhesi kornea, abnormalitas iris dan mikroftalmia.(Favor et al.,2001) Pada manusia, mutasi PAX6 terutama dapat menyebabkan aniridia, katarak dan anomali Peters. Meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membangun jelas korelasi genotipe-fenotip, kebanyakan mutasi ditemukan sampai saat ini mempengaruhi ekson 5 dan 6.(Alm Albert, 2011; Graw J, 2004)

Gen menarik kedua dalam konteks perkembangan lensa adalah PITX3 (Paired Like Homeodomain 3) yang merupakan gen yang mengkode protein. Mutasi gen PITX3 pada manusia menyebabkan katarak kongenital. Pada beberapa kasus yang dilaporkan termasuk juga disgenesis segmen anterior.(Semina *et al.*, 1998) Fenotip mutasi tikus serta gangguan pada pasien berkorelasi dengan pola ekspresi gen PITX3.(Graw J, 2004)

2. Gen yang terlibat dalam kataraktogenesis

Saat ini, lebih dari 25 lokus gen pada kromosom yang berbeda telah terkait dengan katarak kongenital. Mutasi pada gen yang berbeda, yang menyandikan protein sitoplasma utama lensa manusia, memiliki kaitan dengan katarak dari berbagai morfologi, termasuk gen yang mengkode protein crystallins (CRYA, CRYB, dan CRYG),

connexins lensa (Cx43, Cx46, dan Cx50) (22), Major Intrinsik Protein (MIP) atau aquaporine, protein struktural sitoskeletal, Paired-like factor homeodomain transcription 3 (PITX3), avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAF) dan transcription factor 4 (HSF4).(Alessandro S, 2011)

a. Gen yang mengkode protein crystallin

Protein Crystallin mewakili lebih dari 90% dari *lens soluble protein* pada manusia, meliputi hampir 35% dari massa lensa dan sangat penting dalam transparansi optik dan indeks bias yang tinggi.(Beby F,2003) Crystallins dibagi lagi menjadi α , β -, dan γ -crystallins yang secara inheren stabil dan disintesis di serat sel dan tidak memiliki inti, oleh karena itu tidak dapat mengalami pembaharuan. α -crystallins membentuk 40% dari crystallin lensa manusia dan terdiri dari dua protein yang terkait, α A dan α B-crystallin, dengan berat molekul bobot sekitar 20 kDa. Protein ini dikodekan oleh gen berbeda yaitu masing-masing, gen CRYAA dan gen CRYAB. Kedua gen terdiri tiga ekson (daerah coding) yang dipisahkan oleh dua intron (non-coding daerah). α A adalah 173 asam amino yang panjang dan α B adalah 175 asam amino yang Panjang, dimana α A sedikit lebih asam daripada α B. Kedua protein berada dalam rasio 3:1 antara (α A) dan (α B) di lensa.(Hansen L, 2007)

b. Gen yang mengkode protein connexin

Protein connexin adalah bagian dari *gap-junction*, yang penting untuk nutrisi dan komunikasi interselular pada lensa yang avaskular yang memediasi transportasi antar biomolekul yang kecil, termasuk ion, nutrisi, dan metabolisme. Fungsi connexin memainkan peran penting dalam metabolisme lensa yang homeostasis dan pemeliharaan transparansi serat dalam lensa okuler. Karena fungsi dan anatominya yang unik, lensa mamalia sangat tergantung pada berfungsinya protein *gap-junction*. Setiap saluran *gap-junction* terdiri dua *hemi-channel* atau connexon yang berada pada ruang ekstrasel diantara sel-sel yang berdekatan. Masing-masing connexon terdiri dari enam subunit protein transmembran yang dikenal sebagai connexin. (Reddy MA *et al.*, 2004; Goodenough DA *et al.*, 1996)

Connexins adalah famili yang multigen dan terdiri dari lebih dari 20 anggota, tiga diantaranya diekspresikan dalam lensa (Cx43, Cx46, dan Cx50). Lensa sel epitel menunjukkan ekspresi dominan connexin 43 (Cx43). Selama diferensiasi menjadi serat, ekspresi Cx43 turut mengatur dan digantikan oleh connexin 46 (Cx46) dan connexin 50 (Cx50). (Reddy MA *et al.*, 2004; Goodenough DA *et al.*, 1996)

c. Gen yang mengkode Major Intrinsic Protein (MIP) atau Aquaporine-O (AQP0)

MIP merupakan anggota protein membran integral dari keluarga aquaporine sebagai transporter air dan *selective molecul plasmatic membrane* yang kecil. MIP merupakan membran protein lensa, sekitar 80% dari protein transport. Katarak lamellar, kortikal dan polimorfik telah dikaitkan dengan mutasi *missense* pada gen AQP0.(Allessandro S *et al.*, 2011)

d. Gen yang mengkode protein sitoskeletal

Arsitektur sel dari lensa dihasilkan dari interaksi sitoskeleton, protein crystallin, dan sitoplasma. Protein sitoskeletal adalah jaringan protein sitoplasmatik yang bervariasi dan terlibat dalam memberikan dukungan struktural, motilitas sel, dan menjaga volume dan bentuk dari sel. Sel-sel di lensa terdiri dari tiga filamen yang berbeda, yang dibedakan oleh diameter, jenis subunit, dan molekul organisasi: mikrofilamen, mikrotubulus dan filamen intermediate. Mikrofilamen dan mikrotubulus memfasilitasi perubahan ion, sedangkan filamen intermediet membantu lensa mengatasi adanya tekanan fisik termasuk akomodasi lensa dan perubahan suhu.(Reddy MA *et al.*, 2004; Conley YP *et al.*, 2000)

Beaded Filament Structural Proteins (BFSP) adalah jenis filamen intermediate dari struktur khusus lensa sitoskeletal yang unik, yang berisi dua komponen inti yaitu BFSP1 (juga disebut filensin) dan BFSP2 (juga disebut CP49), merupakan protein filamen intermediate yang bergabung

dengan α -crystallin untuk membentuk struktur manik-manik yang sesuai. Gen yang mengkode BFSP2 terletak di kromosom 3q21 manusia. Terdapat dua mutasi pada gen BFSP2 telah dibuktikan dengan terjadinya katarak kongenital.(Conley YP *et al.*, 2000)

e. Gen regulator perkembangan

Gen yang terlibat dalam proses ini berfungsi untuk faktor yang mengkode pertumbuhan dan faktor transkripsi. Protein ini mengatur transkripsi dari sejumlah gen spesifik selama diferensiasi, dan memainkan peran penting dalam spesifikasi lensa. Tergantung dari gambaran awal cacat genetik yang terlibat, mutasi pada gen yang berkembang dapat mengakibatkan beberapa kelainan mata, terutama katarak kongenital. Terdapat beberapa mutasi pada gen faktor transkripsi yang terlibat dalam disgenesis segmen anterior, tetapi hanya tiga gen, yaitu PITX3, MAF, dan HSF4 telah dikaitkan dengan katarak. Adanya mutasi pada PITX3 merupakan bentuk autosomal dominan katarak kongenital yang terkait dengan disgenesis dari segmen anterior, termasuk kekeruhan kornea, perlengketan iris, mikrokornea dan mikroftalmia. Dua mutasi yang telah ditemukan yaitu insersi 17-bp dari urutan coding (656-657ins17bp)

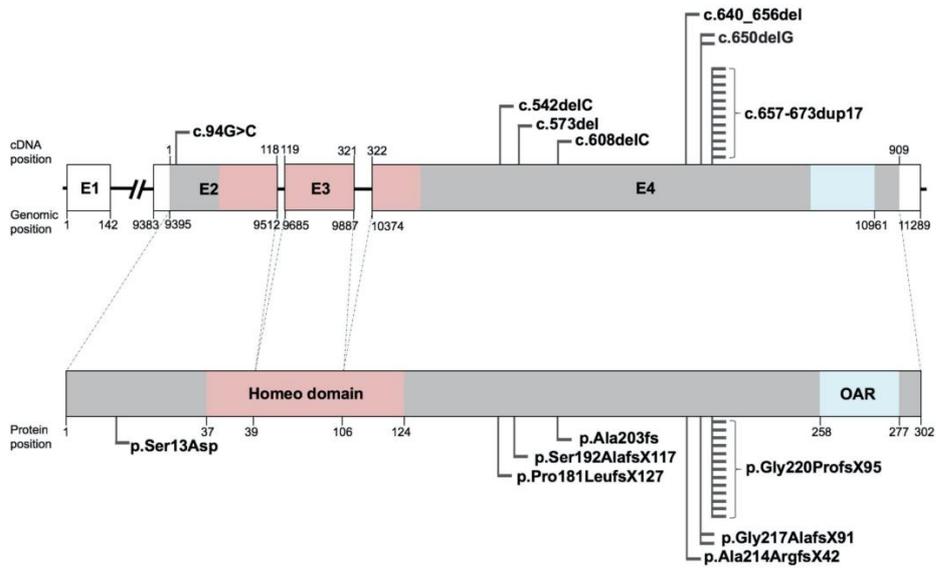
sehingga terjadi pergeseran, dan G → A transisi dalam ekson 2 gen PITX3 menyebabkan substitusi serin menjadi asparagin pada kodon 13 (S13N).(Jamieson et al.2002) Substitusi R288P dalam gen MAF terjadi pada kromosom 16q22-Q23 dalam keluarga dengan autosomal dominan katarak juvenil pulverulent, iris koloboma, dan microcornea.(Vanita V et al., 2006; Forsheew et al., 2006)

PITX3 terletak pada kromosom 10 dan mengkodekan *paired-like class* dari *homeobox transcription factor*, anggota dari famili gen PITX yang juga termasuk PITX1 dan PITX2. Gen PITX2 dan PITX3 terlibat dalam perkembangan mata karena gen tersebut diekspresikan pada Sebagian besar jaringan mata yang sedang berkembang seperti kornea, lensa dan retina.(Gape PJ et al., 1999) PITX3 termasuk dalam *paired-like group* dan *bicoid-like subgroup*. *bicoid-like homeodomain* ditandai oleh lisin pada posisi 50 pada homeodomain. (Hanes SD et al., 1991; Amendt BA et al., 1998; Lebel M et al., 2001) Ekspresi gen PITX3 yang sangat kuat pada lensa dan otak yang sedang berkembang pertama kali diidentifikasi pada tikus dan *rat* pada tahun 1997.(Semina EV et al., 1997, Smidt MP et al., 1997) Mutasi pertama yang dilaporkan pada manusia adalah mutasi delesi G heterozot pada 25 dari 42 anggota keluarga.(Bidinost et al.,2006) PITX3 memiliki 4 ekson (ekson 1 =UTR [*untranslated region*]) dan mengkode residu 302 asam amino protein yang diekspresikan pada lensa yang sedang berkembang,(Sakazume E et al., 2007) otot skeletal dan neuron dopaminegrik pada substansia nigra di otak. Homeobox gen PITX3

memainkan peranan penting dalam perkembangan dan fungsi dari neuron dopaminergik pada *midbrain* vertebrata.(Smidt MP *et al.*, 2004)

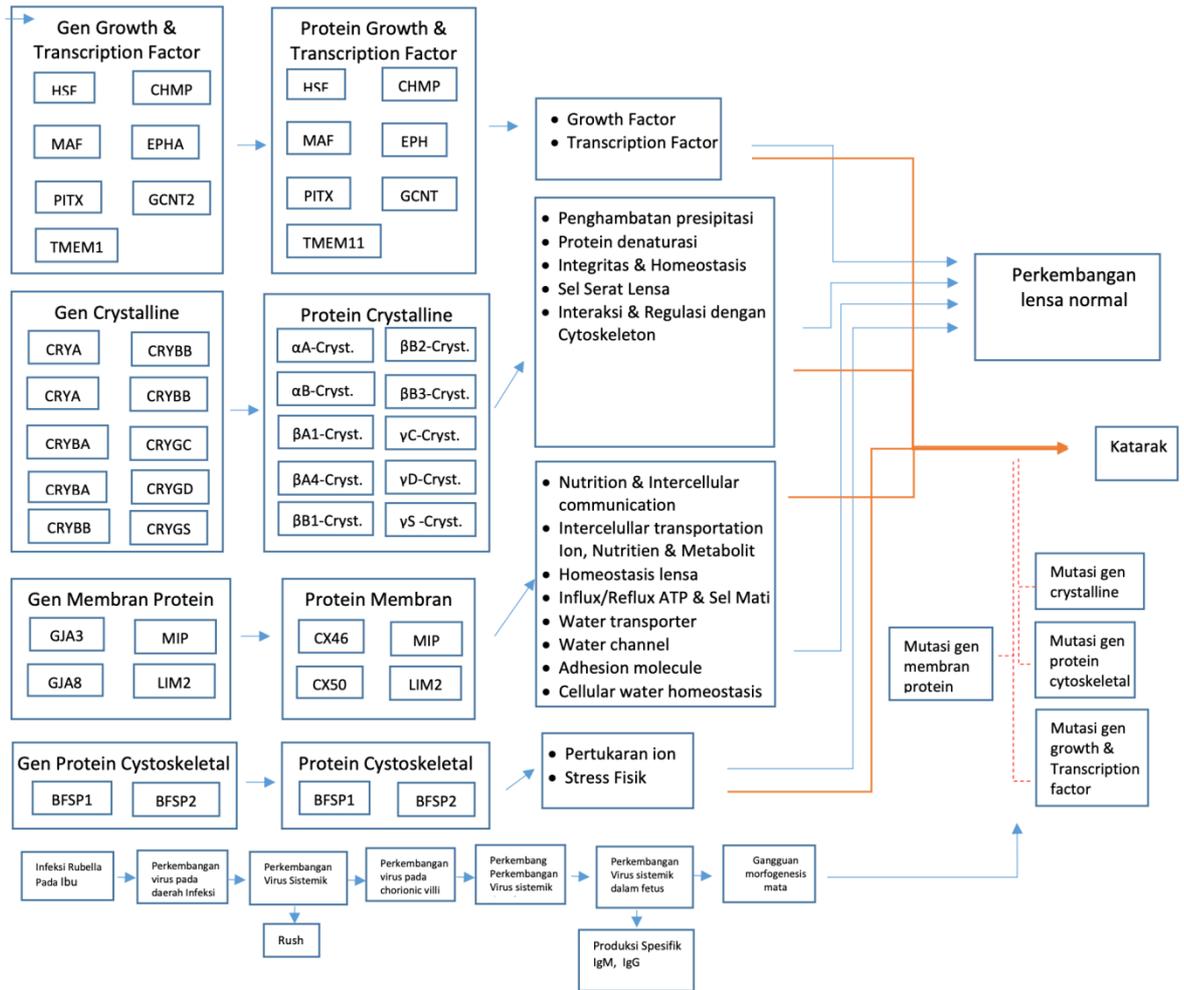
mRNA PITX3 dideteksi pada *lens placode* dan membentuk *lens pit* pada 10 dpc pada embrio tikus. Seiring dengan perkembangan embrio dan setelah kelahiran, PITX3 juga diekspresikan pada midbrain, lidah, incisor primordia, condensing mesenkim disekitar sternum dan vertebra, dan pada otot.(Semina EV, Ferrell RE *et al.*, 1998) Oleh karena PITX3 terlibat dalam pembentukan lensa, protein ini seharusnya memiliki peran yang sangat besar pada morfologi lensa. Mutasi pada gen ini telah dilaporkan pada beberapa penyakit selain mata, namun hingga saat ini tidak banyak mutasi pada PITX3 yang telah dilaporkan pada pasien katarak.(Semina EV, Ferrell RE *et al.*, 1998; Berry V, Yang Z *et al.*, 2004; Adison PK *et al.*, 2005; Finzi S *et al.*, 2005; Burdon KP *et al.*, 2006; Bildinost C *et al.*, 2006; Summers KM *et al.*, 2008) Telah ada enam mutasi gen PITX3 telah dilaporkan pada 14 keluarga yang berbeda dengan katarak kongenital, namun duplikasi 17-bp yang paling sering ditemukan, sebanyak lebih dari setengah keluarga.(Semina EV, Ferrell RE *et al.*, 1998; Berry V, Yang Z *et al.*, 2004; Adison PK *et al.*, 2005; Finzi S *et al.*, 2005; Chao CM *et al.*, 2015; Bildinost C *et al.*, 2006; Summers KM *et al.*, 2008)

Terdapat total 19 mutasi, dimana 7 mewakili mutasi yang unik pada penelitian independent apat dilihat pada gambar dibawah.

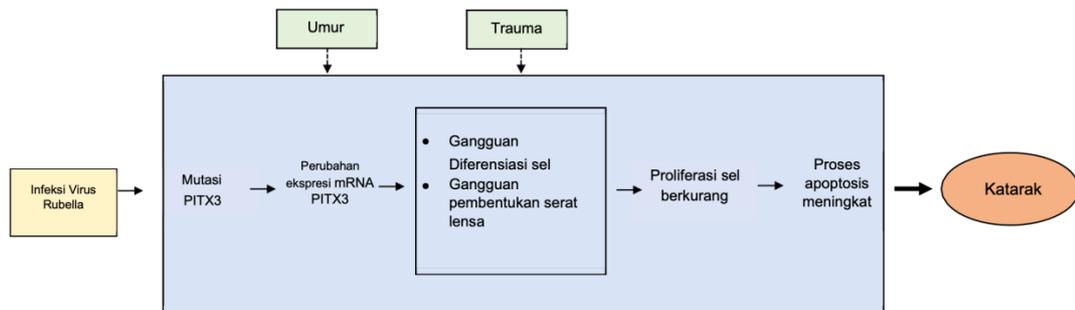


Gambar 8. Gambar skematik gen, domain protein dan posisi mutasi PITX3 (Anand *et al.*, 2018)

F. KERANGKA TEORI



G. KERANGKA KONSEP



Keterangan:

□ Variabel Bebas

□ Variabel antara

□ Variabel

□ tergantung

□ Variabel kendali

→ Hubungan variable bebas dan variable antara

➔ Hubungan bariable antara dan variable

---> tergantung Hubungan antara variable kendali dan variable antara

H. HIPOTESIS

Berdasarkan uraian diatas, maka diajukan hipotesis pada penelitian ini, yaitu : Infeksi virus rubella dapat menyebabkan perubahan ekspresi mRNA dan mutasi gen PITX3 pada penderita katarak kongenital.