

NASKAH TUTORIAL

MODUL KELAINAN MEDIK DENTAL 1 TOPIK MUTASI, PEWARISAN SIFAT DAN DETEKSI KELAINAN LAHIR



Disusun Oleh :

drg.Sinta Deviyanti,M.Biomed

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PROF.Dr.MOESTOPO (BERAGAMA)**

JAKARTA

2019

1. Pengertian dan Etiologi Mutasi (Mutagen)

Mutasi adalah perubahan pada sekuens DNA. Mutasi menjadi sumber seluruh variasi genetik pada manusia yang terlihat dari ciri/sifat tinggi badan, tekanan darah, warna kulit termasuk penyakit/kelainan tertentu. Mutasi dapat mengenai sel-sel *germline* (sel yang akan membentuk sel-sel gamet) maupun sel-sel somatik (sel tubuh). **Mutasi pada sel-sel *germline* yang akan memproduksi sel-sel gamet (sel sperma dan sel ovum) merupakan mutasi yang dapat diwariskan. Sedangkan mutasi pada sel-sel somatik tidak diwariskan pada generasi selanjutnya namun berpotensi menimbulkan kanker.**

Mutasi di bidang genetika manusia, diartikan sebagai **perubahan sekuens DNA yang menyebabkan timbulnya penyakit genetik** dengan konsekuensi relatif jarang terjadi (frekuensi populasi kurang dari 1%). Variasi sekuens DNA yang lebih umum dijumpai dalam populasi disebut **polimorfisme**. Lokus-lokus (lokasi gen pada lengan kromosom) yang mengandung beberapa alel disebut **polimorfik**.

Suatu gen (dalam hal ini sekuens DNA nya) dapat berbeda diantara individu akibat adanya mutasi. Sekuens yang berbeda dari DNA pada lokus yang berbeda ini disebut sebagai alel dari suatu gen. Lokasi gen dalam suatu kromosom disebut lokus. Tiap individu mewarisi separuh DNA dari ayahnya dan separuh lagi dari ibunya. Jika individu memiliki alel yang sama dalam kromosom yang berpasangan, disebut homozigot. Bila alelnya memiliki sekuens DNA yang berbeda, disebut heterozigot. Kombinasi alel-alel yang terdapat dalam lokus disebut genotip.

Mutasi dapat terdiri dari perubahan jumlah maupun struktur dari kromosom di dalam suatu sel. Mutasi juga dapat terjadi hanya pada gen tunggal. Bahan/agen yang dapat menginduksi mutasi disebut sebagai **mutagen**. **Etiologi mutasi (mutagen) meliputi :**

a. Radiasi ionisasi

Radiasi ionisasi seperti yang dihasilkan dari *x-rays*, dapat mengeluarkan elektron dari atom, membentuk ion-ion bermuatan listrik. Bila ion-ion ini berada didekat molekul DNA, akan memicu reaksi kimia yang merubah basa-basa nitrogen penyusun DNA. Radiasi ionisasi juga dapat mematahkan ikatan untai ganda DNA. Dampak radiasi ini dapat mengenai semua sel tubuh termasuk sel-sel gamet (sel-sel kelamin)

b. Radiasi non ionisasi

Radiasi non ionisasi, tidak menghasilkan muatan ion namun dapat memindahkan elektron dari dalam keluar orbit suatu atom sehingga atom secara kimiawi menjadi tidak stabil. Radiasi sinar ultra violet (UV) yang secara alamiah berupa sinar matahari merupakan contoh radiasi non ionisasi. Radiasi UV menyebabkan pembentukan ikatan kovalen diantara basa-basa pirimidin yang berdekatan (misalnya *cytosine*, *thymine*). Dimer-dimer basa pirimidin ini (suatu dimer adalah molekul yang memiliki 2 sub unit) tidak dapat membentuk pasangan secara tepat dengan basa-basa purin selama replikasi DNA sehingga menimbulkan gangguan/kesalahan pada saat replikasi DNA. Jika basa yang salah ditambahkan ke untai DNA yang sedang tumbuh (dibentuk) saat replikasi, basa tersebut nantinya juga akan dipasangkan secara salah pada untai DNA yang satu lagi (beresiko menyebabkan terjadinya penggantian atau substitusi pasangan basa pada DNA). Jika kesalahan tersebut tidak dikoreksi oleh sistem perbaikan DNA, basa yang salah tersebut akan digunakan sebagai cetakan dalam putaran replikasi DNA berikutnya, menghasilkan mutasi yang disebut mutasi spontan. Radiasi UV sebagai mutagen fisik, yang diserap oleh kulit tubuh manusia, tidak berdampak terhadap sel-sel gamet namun dapat menyebabkan kanker kulit.

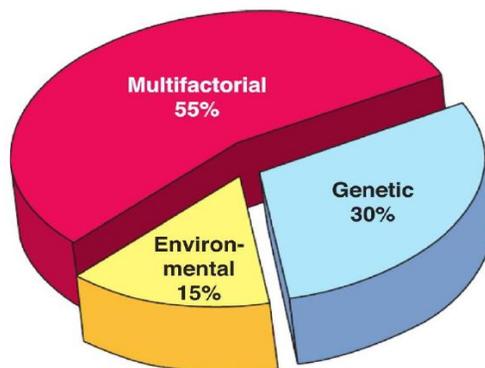
c. Bahan kimia

Sejumlah bahan kimia dapat menginduksi mutasi karena memiliki kesamaan struktur kimiawi dengan basa-basa DNA. Contoh mutagen kimia diantaranya adalah analog

basa *5-bromouracil*, *acridine dyes*, *nitrous acid*, *nitrogen mustard*, *vinyl chloride*, *alkylating agent*, *formaldehyde*, *sodium nitrite*, dan *saccharin*. Potensi mutagen bisa berbeda-beda. Analog basa *5-bromouracil* mampu menimbulkan mutasi substitusi karena pemasangan basa yang salah saat replikasi DNA. *Acridine dyes* mampu menyisip diantara basa-basa DNA sehingga dapat merubah struktur heliks ganda DNA dan menimbulkan mutasi *frameshift*. *Nitrous acid* mampu menghilangkan *cytosine* dan menggantikannya dengan *uracil* (menimbulkan mutasi substitusi). Walaupun mutagen kimia diproduksi oleh manusia, beberapa mutagen kimia lainnya juga dijumpai di lingkungan (misalnya aflatoksin B₁ yang biasanya mengkontaminasi makanan).

2. Etiologi Mutasi Pada Janin (Teratogen)

Teratogen adalah agen eksternal yang menimbulkan kelainan lahir. Kelainan lahir/malformasi kongenital/anomali kongenital dapat berupa gangguan struktur (kehilangan sebagian atau seluruh struktur maupun perubahan dari konfigurasi struktur tubuh normal), perilaku, fungsi dan metabolik tubuh pada saat bayi lahir. Umumnya kelainan lahir terjadi pada periode pembentukan struktur/organ tubuh (periode organogenesis) yaitu pada kehamilan minggu ketiga samapai kedelapan.. Penyebab kelainan lahir secara umum digolongkan menjadi faktor lingkungan (15%), faktor genetik yaitu mutasi/abnormalitas kromosom dan mutasi gen tunggal (30%) serta multifaktorial (55%) yang merupakan interaksi faktor genetik dengan lingkungan (gambar 1).



GAMBAR 1

Berbagai faktor yang menyebabkan kelainan lahir

Berbagai teratogen yang dikaitkan dengan kelainan lahir pada manusia diantaranya adalah (Tabel 1) :

1. Agen infeksi

Meliputi virus *rubella*, virus *cytomegalo*, virus *herpes simplex*, virus *varicella*, parasit *Toxoplasma gondii* (pada *toxoplasmosis*), bakteri *Treponema palidum* (pada *syphilis*). Agen infeksi lainnya yang tidak menyebabkan malformasi namun dapat menyebabkan aborsi (keguguran) spontan hingga kematian janin atau ditransmisikan ke janin adalah virus campak (*measles*), virus gondongan (*mumps*), virus hepatitis, virus poliomyelitis, virus *echo*, virus *coxsackie*.

2. Agen fisik

Meliputi radiasi ionisasi atau *X-ray* (membunuh sel-sel yang sedang berproliferasi secara cepat sehingga menimbulkan kelainan lahir bervariasi tergantung dosis paparan serta tahap perkembangan yang terpapar); radiasi ledakan nuklir (menimbulkan keguguran/aborsi spontan, kelainan susunan saraf pusat hingga kematian di awal kelahiran); *hyperthermia*

3. Agen kimia

Meliputi *thalidomide*, *aminopterin*, *phenytoin*, asam *valproic*, *trimethadione*, *topamox*, *lithium*, *selective serotonin reuptake inhibitors*, *opioids*, *amphetamines*, *warfarin*, *angiotensin converting enzyme inhibitor*, *mycophenolate mofetil*, alkohol, *isotretionin*, *industrial solvents*, merkuri organik, timah. Agen kimia teratogen lainnya adalah rokok (meningkatkan resiko bibir sumbing/*cleft lip* dan celah langit-langit mulut/*cleft palate*); kokain (menyebabkan malformasi jantung, sistem genitourinaria dan otak, aborsi spontan, hambatan pertumbuhan janin dalam rahim ibu); injeksi kortison atau konsumsi kortikosteroid (resiko *orofacial cleft* pada anak yang dilahirkan). Contoh kelainan lahir akibat teratogen yang paling terkenal salah satunya diakibatkan oleh *thalidomide* dapat dilihat pada gambar 2



GAMBAR 2

Kelainan lahir akibat obat *thalidomide* yang berdampak menimbulkan kelainan pembentukan tungkai (*phocomelia*) akibat hilangnya tulang panjang pada tungkai atas

Contoh kelainan lahir bibir sumbing (*cleft lip*) dan celah langit-langit mulut (*cleft palate*) dapat dilihat pada gambar 3



GAMBAR 3

Contoh kelainan lahir *cleft lip* (bibir sumbing)

4. Hormon

Meliputi pengaruh hormon pada penyakit diabetes dan kondisi obesitas dari ibu hamil terhadap janin; kontrasepsi *oral* yang mengandung hormon estrogen dan progesteron (berpotensi sebagai teratogenik lemah sehingga sebaiknya dihentikan saat diperkirakan hamil)

5. Defisiensi nutrisi

Contohnya defisiensi *iodine* (menyebabkan tubuh kerdil/*cretinism*, hambatan pertumbuhan mental dan fisik). Defisiensi nutrisi yang buruk pada ibu hamil juga dapat berkontribusi pada kelahiran bayi dengan berat badan rendah dan kelainan lahir.

6. Defisiensi enzim

Contoh: defisiensi maupun hilangnya enzim *phenylalanine hydroxylase* pada penyakit PKU (*phenylketonuria*) dalam serum darah ibu hamil akan beresiko melahirkan anak dengan gangguan intelektual, *microcephaly* dan kelainan jantung.

TABEL 1
BERBAGAI TERATOGEN PENYEBAB KELAINAN LAHIR

Teratogen	Congenital Malformations
Infectious agents	
Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, hearing loss, tooth abnormalities
Cytomegalovirus	Microcephaly, visual impairment, intellectual disability, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Skin scarring, limb hypoplasia, intellectual disability, muscle atrophy
Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcifications, microphthalmia
Syphilis	Intellectual disability, hearing loss
Physical agents	
X-rays	Microcephaly, spina bifida, cleft palate, limb defects
Hyperthermia	Anencephaly, spina bifida, intellectual disability
Chemical agents	
Thalidomide	Limb defects, heart malformations
Aminopterin	Anencephaly, hydrocephaly, cleft lip and palate
Diphenylhydantoin (phenytoin)	Fetal hydantoin syndrome: facial defects, intellectual disability
Valproic acid	Neural tube defects; heart, craniofacial, and limb anomalies
Trimethadione	Cleft palate, heart defects, urogenital and skeletal abnormalities
Topamax (topiramate)	Cleft lip and/or cleft palate
Lithium	Heart malformations
SSRIs	Heart malformations, neural tube defects, anal atresia, facial clefts, and many other defects
Opioids [codeine, hydrocodone, oxycodone]	Neural tube defects, heart defects, gastroschisis
Amphetamines	Cleft lip and palate, heart defects
Warfarin	Skeletal abnormalities [nasal hypoplasia, stippled epiphyses]
ACE inhibitors	Growth retardation, fetal death
Mycophenolate mofetil	Cleft lip and palate, heart defects, microtia, microcephaly
Alcohol	FAS, short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, heart defects, intellectual disability
Isotretinoin (vitamin A)	Isotretinoin embryopathy: small, abnormally shaped ears, mandibular hypoplasia, cleft palate, heart defects
Industrial solvents	Spontaneous abortion, prematurity, low birth weight, heart, craniofacial, and neural tube defects
Organic mercury	Neurological symptoms similar to those of cerebral palsy
Lead	Growth retardation, neurological disorders
Hormones	
Androgenic agents	Masculinization of female genitalia: fused labia, clitoral hypertrophy (ethisterone, norethisterone)
DES	Malformation of the uterus, uterine tubes, and upper vagina; vaginal cancer; malformed testes
Maternal diabetes	Various malformations; heart and neural tube defects most common
Maternal obesity	Neural tube defects, heart defects, omphalocele

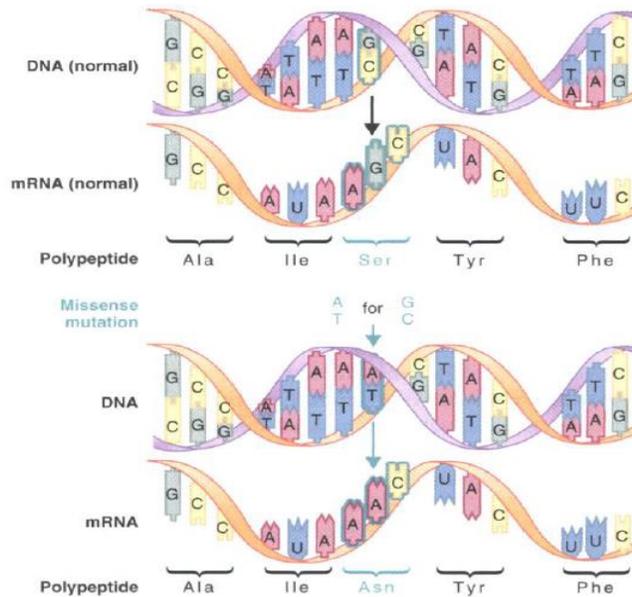
SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; FAS, fetal alcohol syndrome; DES, diethylstilbestrol.

3. Jenis dan Mekanisme Terjadinya Mutasi Gen (Mutasi DNA)

Jenis mutasi gen tunggal (mutasi DNA) meliputi :

- a. Substitusi (penggantian) pasangan basa yaitu penggantian satu pasangan basa dengan pasangan basa lainnya yang dapat merubah urutan asam amino penyusun rantai protein. Beberapa mutasi tidak menyebabkan perubahan urutan asam amino karena banyaknya kode genetik sehingga tidak menimbulkan dampak/efek terhadap protein yang dikodekan, disebut sebagai mutasi substitusi bisu (*silent substitution*). Dengan kata lain, perubahan pasangan basa mungkin mentransformasi suatu kodon menjadi kodon lain yang ditranslasikan (diterjemahkan) menjadi asam amino yang sama. Misalnya , jika 3'-CCG-5' pada untai cetakan DNA bermutasi menjadi 3,-CCA-5' maka kodon mRNA yang tadinya GGC akan menjadi GGU, namun tetap saja asam amino glisin-lah yang akan disisipkan ditempat yang tepat dalam rantai protein.

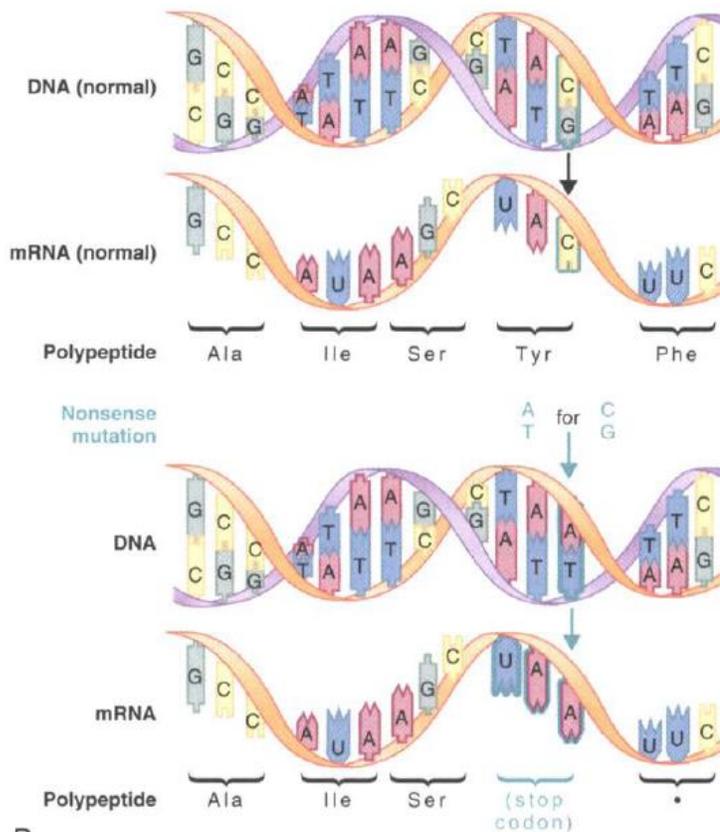
Bila substitusi/penggantian pasangan basa menyebabkan perubahan satu asam amino (mis : pembentukan asam amino Ser berubah menjadi Asn karena pasangan basa A-T menggantikan G-C, maka disebut sebagai mutasi salah makna (*missense*) yang berefek kecil pada protein (gambar 4). Asam amino yang baru mungkin memiliki sifat-sifat yang mirip dengan asam amino yang digantikan atau mungkin berada dalam wilayah protein tempat sekuens yang tepat dari asam amino, tidak penting bagi fungsi protein.



GAMBAR 4
Mutasi salah makna (mutasi *missense*)

Bila perubahan satu asam amino terjadi pada daerah yang penting dari protein atau di situs aktif suatu enzim, maka akan mengubah aktivitas protein secara bermakna. Terkadang mutasi semacam ini memunculkan protein yang lebih baik dengan kemampuan baru, namun mutasi tersebut lebih sering bersifat membahayakan, menyebabkan pembentukan protein yang tidak berguna atau kalah aktif sehingga mengganggu fungsi sel.

Bila substitusi/penggantian pasangan basa menyebabkan dibentuknya salah satu dari 3 jenis kodon stop (UAA,UAG,UGA) pada mRNA (*messenger RNA*) maka disebut sebagai mutasi tidak bermakna (*nonsense*)(gambar 5). Kodon adalah urutan tiap 3 basa nitrogen penyusun nukleotida DNA yang mengkode asam amino tertentu. Mutasi *nonsense* menyebabkan penghentian pembentukan rantai polipeptida (protein) secara dini karena kodon stop berfungsi mengakhiri tahap translasi pada mRNA saat proses sintesis protein. Akibatnya produk protein yang dihasilkan menjadi abnormal (lebih pendek) dan berkontribusi menimbulkan penyakit. Hampir semua mutasi tidak bermakna akan menyebabkan pembentukan protein-protein non fungsional.



GAMBAR 5
Mutasi tidak bermakna (mutasi *nonsense*)

Perubahan urutan-urutan asam amino pada mutasi gen diketahui memiliki konsekuensi pada timbulnya penyakit-penyakit genetik yang serius. Contoh penyakit genetik akibat mutasi *missense* adalah penyakit β -thalasemia (terjadi defisiensi rantai β -globin sehingga eritositnya mengalami kerusakan prematur) dan anemia sel sabit/ *sickle cell* (menghasilkan struktur hemoglobin abnormal karena penggantian asam amino valin dengan asam glutamik pada posisi 6 dari rantai β -protein globin).

- b. Delesi (hilangnya) dan Insersi (penyisipan) dari satu atau lebih pasangan basa. Mutasi ini dapat menghasilkan hilangnya atau bertambah asam- asam amino penyusun suatu protein sehingga menimbulkan gangguan. Contoh : mutasi akibat

delesi 3 pasangan basa dijumpai pada penderitanya penyakit *cystic fibrosis*. Delesi juga dapat menimbulkan penyakit α -thalasemia (struktur rantai α -globin normal tetapi kuantitasnya berkurang sehingga kapasitas pengikatan oksigen oleh hemoglobin berkurang dan terjadi hipoksemia).

Delesi dan insersi cenderung membahayakan bila jumlah dari pasangan basa yang hilang atau bertambah bukan berjumlah tiga karena kodon dibentuk dari kelompok 3 pasangan basa sehingga delesi dan insersi dapat merubah hilir kodon-kodon. Dimulai dari lokasi terjadinya insersi atau delesi, akan terbentuk urutan kodon yang berbeda yang akhirnya mengkode asam amino yang tidak benar diikuti dengan kodon penghentian pada rangka pembacaan kodon yang menjadi bergeser. Sehingga merubah produk protein yang dihasilkan. Ini disebut sebagai mutasi pergeseran bingkai pembacaan (mutasi *frameshift*). Contoh : insersi satu basa tunggal (A=Adenin pada kodon kedua) akan mengubah urutan pembacaan DNA dari 5-ACT GAT TGC GTT-3' menjadi 5-ACT GAA TTG CGT-3'. Hal ini akan mengubah urutan asam amino dari Thr-Asp-Cys-Val menjadi Thr-Glu-Leu-Arg.

Seringkali suatu mutasi *frameshift* juga menghasilkan pembentukan suatu kodon stop hilir dari insersi atau delesi sehingga menyebabkan pemotongan rantai polipeptida (protein). Sebaliknya, bila jumlah pasangan basa yang mengalami insersi atau delesi berjumlah 3 basa, tidak terjadi pergeseran rangka pembacaan kodon, hanya berupa insersi dan delesi sederhana yang akan diterjemahkan menjadi asam amino pembentuk protein normal sebagai produk ekspresi gen. Insersi atau delesi yang besar dapat meliputi 100-1000 pasang basa, dapat terlihat sebagai suatu polimorfisme. Walaupun polimorfisme menghasilkan protein yang identik sebagai produk ekspresi suatu gen, dampak yang timbul dapat berupa kadar ekspresi protein/enzim yang sangat berbeda diantara individu yang berbeda tergantung dari variasi kombinasi genetik dan epigenetik.

Mutasi gen umumnya terjadi secara spontan selama proses normal replikasi dan perbaikan DNA, namun dapat pula terjadi karena induksi mutagen (agen fisik dan agen kimia).

Mekanisme terjadinya mutasi gen meliputi :

a. Kesalahan pada replikasi DNA

Replikasi DNA membutuhkan proses yang sangat akurat. Kesalahan pada proses replikasi DNA umumnya akan cepat dihilangkan dari DNA dan dikoreksi oleh serangkaian enzim yang pertama kali mampu mengenali bila sintesis untai baru dari untai heliks ganda DNA mengandung basa-basa yang salah dan kemudian akan menggantikannya dengan basa-basa komplementer yang tepat, proses ini disebut sebagai *DNA proofreading*. Namun, adanya beban mutasi pada organisme serta pada spesies, mungkin juga tidak dapat ditoleransi. Enzim DNA *polymerase* gagal menduplikasi 2 untai dari untai heliks ganda DNA berdasarkan aturan pemasangan basa yang tepat (basa Adenin berpasangan dengan basa Timin; basa *Cytosine* berpasangan dengan basa Guanin) sehingga menyebabkan terjadinya 1 kesalahan setiap 10 juta pasangan basa.

b. Kegagalan memperbaiki DNA setelah mengalami kerusakan.

Sebagai tambahan pada kesalahan replikasi DNA, diperkirakan 10.000 - 1 juta nukleotida DNA mengalami kerusakan di tiap sel manusia setiap harinya oleh proses kimiawi spontan seperti depurinasi, demetilasi atau deaminase melalui reaksi dengan mutagen kimiawi (baik alamiah atau lainnya) di lingkungan; juga melalui paparan sinar ultraviolet maupun radiasi ionisasi. Berbeda dengan perubahan DNA terkait replikasi DNA yang biasanya dapat dikoreksi melalui proses *DNA proofreading*, tidak semua kerusakan nukleotida DNA ini dapat diperbaiki. Perubahan pada nukleotida DNA akan menyebabkan kerusakan DNA dan perbaikannya sering menghasilkan mutasi yang menetap. Mutasi spontan yang umum terjadi pada nukleotida DNA adalah penggantian (substitusi) basa Timin untuk basa *Cytosine* atau basa Adenin untuk basa Guanin pada untai lainnya dari DNA. Mutasi spontan ini dapat tidak dikenali oleh sistem/perangkat perbaikan DNA sehingga menetap didalam genom setelah replikasi DNA berikutnya.

4. Jenis dan Mekanisme Terjadinya Mutasi Kromosom

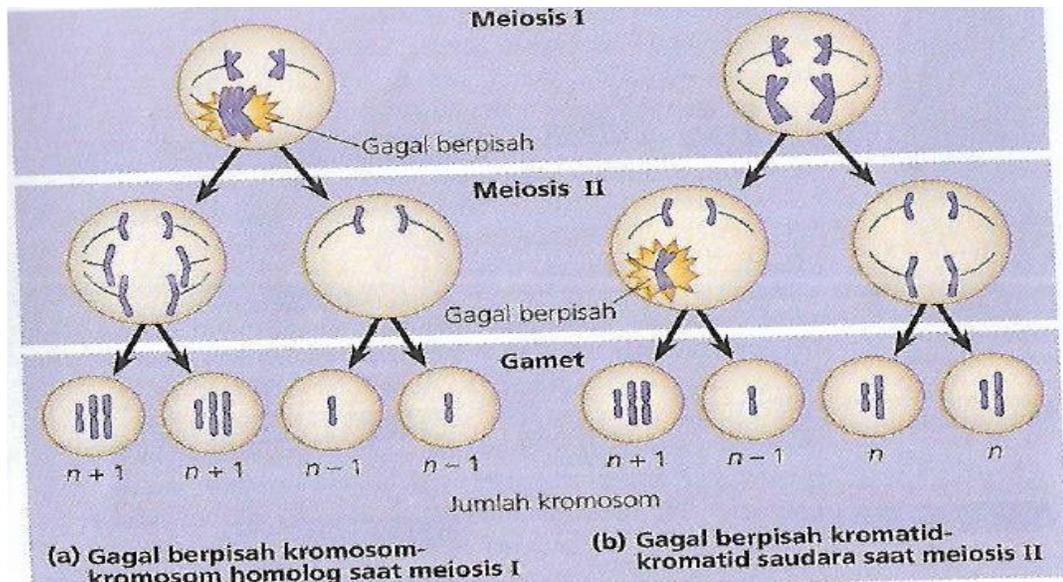
Fenotip suatu organisme dapat dipengaruhi oleh perubahan berskala kecil yang melibatkan gen-gen individual (mutasi gen) atau dipengaruhi oleh perubahan berskala besar yang melibatkan kromosom (mutasi kromosom). Mutasi kromosom seringkali menyebabkan aborsi spontan (keguguran) janin dan berbagai gangguan perkembangan pada individu yang terlahir dengan cacat genetik akibat mutasi kromosom.

Mutasi kromosom dapat berupa abnormalitas jumlah kromosom atau abnormalitas struktur kromosom. Mekanisme terjadinya mutasi kromosom karena adanya gangguan fisik, kimiawi dan gangguan pada saat fertilisasi atau meiosis maupun mitosis (berupa *non disjunction*/gagal berpisahnya kromosom saat pembelahan sel serta *crossing over*/pindah silang kromosom).

Jenis mutasi kromosom berupa abnormalitas jumlah kromosom (terdapat penambahan atau pengurangan jumlah kromosom) meliputi :

a. Aneuploidi

Yaitu sel diploid ($2n$) yang mengandung kekurangan atau kelebihan satu kromosom atau bisa lebih dari satu kromosom tertentu, dapat terjadi pada autosom (kromosom tubuh) maupun gonosom (kromosom seks). Aneuploidi pada autosom terdiri dari monosomi dan trisomi. Idealnya pada saat meiosis, kromosom didistribusikan tanpa kesalahan pada sel-sel anakan, namun kadang terjadi kesalahan melalui mekanisme gagal berpisah/*non disjunction* yaitu anggota-anggota pasangan kromosom homolog yang tidak terpisah dengan benar saat meiosis I. Kemungkinan lainnya yaitu bila kromatid-kromatid saudara (*sister chromatide*) gagal memisah saat meiosis II. Pada kondisi tersebut diatas, satu sel gamet akan menerima dua kromosom dari tipe yang sama, sedangkan sel gamet yang satu lagi tidak menerima salinan kromosom dari tipe tersebut. Sedangkan kromosom-kromosom lainnya biasanya dibagikan secara normal. (gambar 6).



GAMBAR 6

Gagal berpisah (*non disjunction*) kromosom saat pembelahan meiosis yang menghasilkan sel-sel gamet (sel sperma maupun sel ovum) dengan jumlah kromosom abnormal saat meiosis I maupun meiosis II

Jika satu sel gamet yang cacat menyatu dengan sel gamet normal saat fertilisasi, maka zigot dari hasil fertilisasi tersebut akan memiliki jumlah kromosom abnormal. Kondisi abnormalitas kromosom (kekurangan 1 kromosom tertentu) ini dikenal sebagai aneuploidi (namun bisa juga melibatkan lebih dari satu kromosom). Fertilisasi yang melibatkan sel gamet tanpa salinan kromosom tertentu, akan menyebabkan zigot mengalami kekurangan satu kromosom (sehingga hanya memiliki jumlah kromosom sebanyak $2n-1$ atau $2 \times 23 - 1 = 45$ buah kromosom). Zigot dengan abnormalitas jumlah kromosom aneuploidi pada kasus diatas disebut monosomik untuk kromosom tersebut dan biasanya jarang bisa bertahan hidup.

Jika kromosom terdapat sebagai triplikat (salinan rangkap 3) dalam zigot (sehingga sel memiliki kromosom $2n+1$ atau 47 kromosom) maka sel dengan kromosom aneuploidi tersebut dikenal dengan sebutan trisomik untuk kromosom tersebut. Pembelahan sel secara mitosis setelahnya akan meneruskan anomali tersebut kepada semua sel embrio. Jika bertahan hidup, organisme tersebut biasanya memiliki sekumpulan sifat yang disebabkan oleh dosis abnormal dari gen yang terkait dengan satu kromosom yang

berlebih atau kurang. Sindrom *Down* dengan prevalensi 1:700-1000 kelahiran hidup, merupakan contoh kelainan genetik akibat aneuploidi pada autosom yaitu kasus trisomi 21 (memiliki ekstra autosom no.21) . Kariotip untuk penderita sindrom Down pria adalah 47,XY,+21, sedangkan penderita wanitanya adalah 47,XX,+21. Sindrom Down memiliki ciri-ciri wajah yang khas, tubuh pendek, cacat jantung, rentan terhadap infeksi pernafasan, rentan terserang leukemia dan penyakit Alzheimer serta mengalami retardasi mental. Umumnya penderita sindrom *Down* tidak mengalami perkembangan seksual yang sempurna dan steril (mandul). Contoh lain aneuploidi pada autosom yaitu trisomi 18 (memiliki ekstra autosom no.18) dikenal sebagai Sindrom Edward (kariotip 47,XY,+18 atau 47,XX,+18) dengan prevalensi 1:6000 kelahiran hidup dan trisomi 13 (memiliki ekstra autosom no. 13) dikenal sebagai Sindrom Patau (kariotip 47,XY,+13 atau 47,XX,+13) dengan prevalensi 1:10.000 tiap kelahiran hidup .

Proses gagal berpisahnya kromosom yang menyebabkan abnormalitas jumlah kromosom juga dapat terjadi saat pembelahan sel secara mitosis. Jika kesalahan tersebut terjadi saat perkembangan embrio dini, maka kondisi *aneuploidy* akan diteruskan oleh pembelahan mitosis ke banyak sel dan mungkin mendatangkan efek/dampak besar kepada organisme. Aneuploidi yang terjadi pada kromosom seks (gonosom) akibat mekanisme gagal berpisah/*non disjunction* saat meiosis, dapat berupa monosomi kromosom seks yaitu kehilangan 1 buah kromosom seks X pada wanita sehingga memiliki kromosom seks X0 (dikenal sebagai sindrom Turner), dengan prevalensi 1:5000 kelahiran hidup dan merupakan satu-satunya monosomi dengan pengidap yang bisa bertahan hidup pada manusia.

Aneuploidi yang terjadi pada kromosom seks (gonosom) dapat juga berupa berupa trisomi kromosom seks yaitu terdapatnya ekstra kromosom seks X pada laki-laki sehingga memiliki kromosom seks XXY (dikenal sebagai Sindroma Klinefelter dengan prevalensi 1:2000 kelahiran hidup). Penderita sindrom Klinefelter memiliki organ kelamin laki-laki namun testisnya lebih kecil dari ukuran normal dan steril (mandul), memiliki pertumbuhan payudara dan ciri-ciri lainnya dari tubuh wanita , intelegensia di bawah normal.

Aneuploidi yang terjadi pada kromosom seks (gonosom) juga dapat berupa trisomi kromosom seks yaitu terdapatnya ekstra kromosom seks X pada wanita sehingga

memiliki kromosom seks XXX dengan prevalensi 1:1000 kelahiran hidup, memiliki kondisi sehat dan tidak dapat dibedakan dengan perempuan normal XX kecuali melalui kariotip.

Aneuploidi yang terjadi pada kromosom seks (gonosom) juga dapat berupa trisomi kromosom seks yaitu terdapatnya ekstra kromosom seks Y pada pria sehingga memiliki kromosom seks XYY tanpa sindrom apapun namun cenderung bertubuh lebih tinggi dari rata-rata.

b. Poliploidi

Yaitu perubahan jumlah kromosom abnormal suatu organisme, dalam hal ini memiliki lebih dari dua set kromosom lengkap dalam semua sel somatiknya atau dapat diartikan juga sebagai kondisi terdapatnya tambahan 1 set kromosom pada kromosom berjumlah normal yang telah ada; biasanya terjadi dalam bentuk penggandaan dari 23 kromosom. Bila memiliki tiga set kromosom, disebut triploidi ($3n$ atau 69 kromosom). Bila memiliki 4 set kromosom maka disebut tetraploidi ($4n$ atau 92 kromosom). Poliploidi sering terjadi pada tumbuhan dan berperan penting pada evolusi tumbuhan, misalnya pisang bersifat triploid ($3n$), gandum bersifat heksaploid ($6n$ atau 138 kromosom). Pada manusia, kondisi poliploidi ini jarang bisa bertahan hidup dan umumnya menyebabkan keguguran spontan. Mekanisme pemunculan triploid salah satunya melalui fertilisasi sel telur diploid abnormal akibat kegagalan berpisah semua kromosom. Sedangkan pemunculan tetraploid bisa melalui kegagalan zigot $2n$ membelah setelah mereplikasi kromosom-kromosomnya sehingga pada pembelahan mitosis normal setelahnya, akan menghasilkan embrio $4n$.

Mekanisme penyebab mutasi kromosom berupa abnormalitas/perubahan struktur kromosom dapat diakibatkan oleh kesalahan saat meiosis (terjadi pindah silang / *crossing over* kromosom) atau akibat adanya agen perusak seperti radiasi sehingga segmen lengan kromosom patah dan mengalami berbagai perubahan struktur kromosom.

Jenis perubahan struktur kromosom dapat meliputi :

1. Delesi

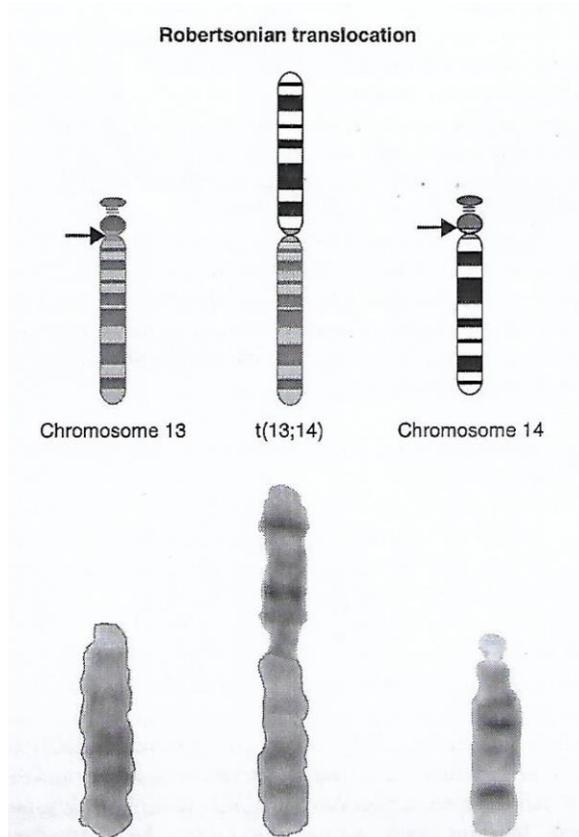
Yaitu patahnya lengan kromosom sehingga bahan genetik hilang dan terjadi perubahan struktur kromosom

Contoh kelainan genetik akibat hilang/patahnya segmen dari lengan pendek kromosom tubuh no.5 yaitu sindroma *Cri-du-chat* dengan ciri-ciri penderita mengalami keterbelakangan mental, memiliki kepala kecil dengan ciri-ciri wajah yang tidak umum, suara tangisan mirip kucing, biasanya meninggal dunia saat bayi atau balita.

2. Translokasi

Yaitu patahan segmen lengan kromosom bergabung ke kromosom non homolog untuk melakukan penyusunan ulang sehingga terjadi perubahan struktur kromosom (disebut translokasi resiprok). Contoh kelainan genetik akibat translokasi resiprok adalah penyakit kanker leukemia mielogen kronik yang timbul selama pembelahan mitosis pada sel-sel yang akan menjadi sel darah putih.

Translokasi juga dapat dihasilkan bila lengan pendek dari 2 kromosom patah/menghilang dan lengan panjang kromosom bergabung pada sentromer untuk membuat suatu kromosom tunggal yang lebih besar (disebut translokasi *Robertson*) (gambar 7).



GAMBAR 7

Translokasi Robertson yang menyebabkan perubahan struktur kromosom karena bergabungnya lengan kromosom tubuh (autosom) no.13 dan no.14 membentuk satu kromosom tunggal yang lebih besar

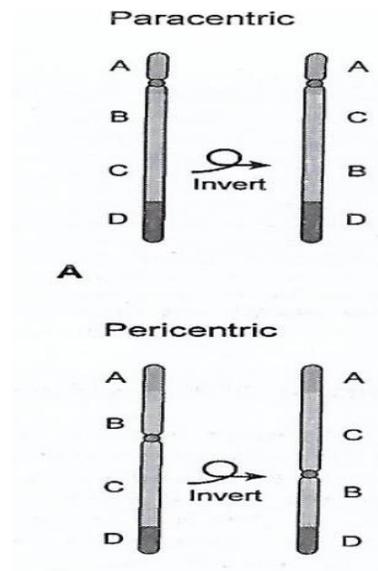
Contoh kelainan genetik yang timbul akibat translokasi antara kromosom 9 dan 22 (dikenal sebagai kromosom *Philadelphia*) adalah penyakit kanker leukemia mieloid kronis.

3. Duplikasi

Yaitu pengadaan segmen lengan kromosom . Bisa dihasilkan dari segmen lengan kromosom yang patah kemudian melekat sebagai segmen tambahan ke kromatid saudara sehingga mengalami perubahan struktur kromosom.

4. Inversi

Yaitu perlekatan kembali segmen lengan kromosom yang patah ke kromosom awal namun dengan susunan terbalik/rotasi sehingga struktur kromosom mengalami perubahan (disebut perisentrik jika meliputi sentromer suatu kromosom ; disebut parasentrik bila tidak meliputi sentromer)(gambar 8).



GAMBAR 8

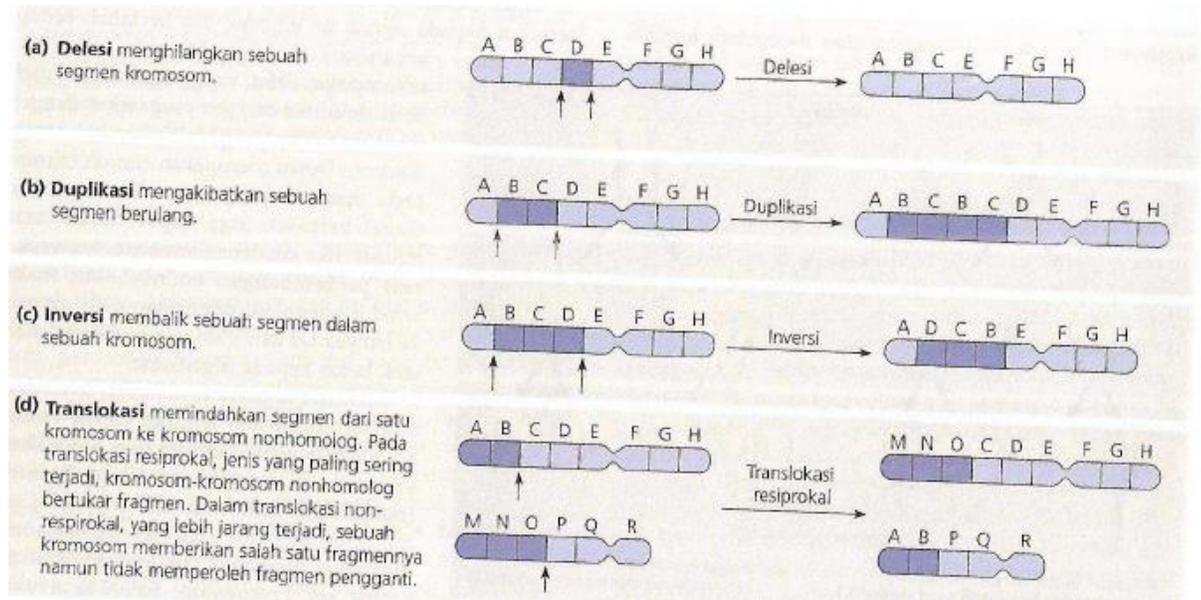
Inversi parasentrik dan perisentrik yang menyebabkan perubahan struktur kromosom

Contoh kelainan genetik akibat inversi adalah penyakit hemofili yang parah bila melibatkan gen faktor VIII pada lengan kromosom yang mengalami inversi sehingga produksi faktor VIII tidak memadai untuk berlangsungnya proses pembekuan darah secara normal.

5. Isokromosom

Yaitu kromosom yang memisah pada sentromer untuk menghasilkan 2 kromosom, 1 kromosom hanya memiliki lengan pendek dan 1 kromosom lagi hanya memiliki lengan panjang. Hanya individu dengan isokromosom pada kromosom seks X saja yang biasanya mampu bertahan hidup.

Berbagai perubahan struktur kromosom dapat dilihat pada gambar 9.



GAMBAR 9

Berbagai perubahan struktur kromosom

5. Pola dan Mekanisme Pewarisan Sifat/Kelainan

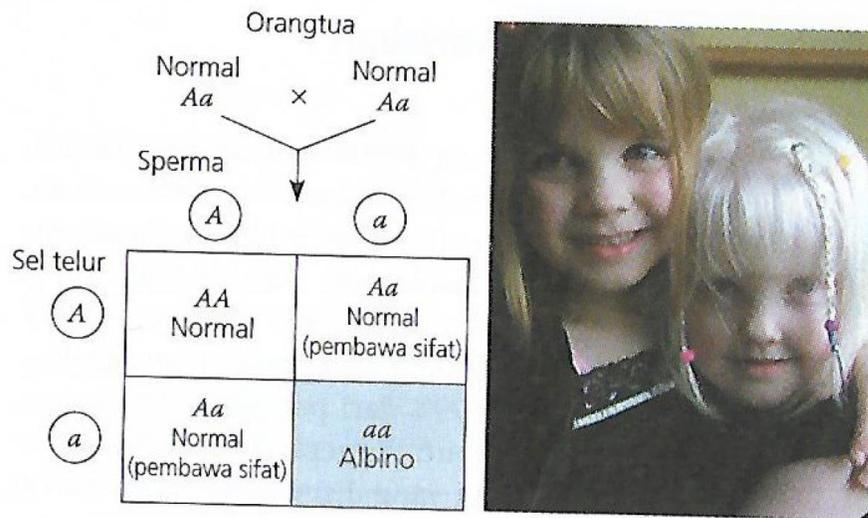
Pola pewarisan sifat/ciri/kelainan pada suatu gen tunggal dalam suatu keluarga menurut hukum Mendell, tergantung dari faktor :

- Lokasi dari lokus gen → di autosom (kromosom tubuh no.1-22) atau di kromosom seks (kromosom X dan Y)
- Fenotip dari sifat/ciri/kelainan → dominan (ekspresi terlihat walau alel mutan hanya dijumpai di satu kromosom saja) atau resesif (ekspresi terlihat hanya bila alel mutan dijumpai pada lokus kedua pasangan kromosom).

Bila suatu gen terdiri dari sepasang alel (alel A mengkode protein dengan fungsi spesifik; alel a mengkode suatu kelainan atau mengkode protein yang gagal berfungsi atau bahkan tidak terbentuk sama sekali), maka pada kelainan yang bersifat resesif, individu dengan genotip heterozigot (Aa) akan memiliki fenotip (ekspresi sifat/ciri yang terlihat) normal karena masih memiliki satu salinan alel normal (alel A) menghasilkan protein spesifik dalam jumlah yang cukup walaupun memiliki alel “a”

yang mengkode protein gagal berfungsi/tidak membentuk protein sama sekali. Dengan demikian, kelainan yang diwariskan bersifat resesif hanya akan timbul pada individu bergenotip homozigot

(aa) yang mewarisi satu alel resesif dari masing-masing orang tuanya. Walaupun secara fenotip normal, sehubungan dengan kelainan tersebut maka individu bergenotip heterozigot dapat mewariskan alel resesif ke keturunannya sehingga disebut individu pembawa sifat (*carrier*). Contoh kelainan yang pewarisannya bersifat resesif adalah albinisme, penyakit anemia sel sabit dan penyakit fibrosis sistik. Individu dengan kelainan bersifat resesif, umumnya terlahir dari orang tua *carrier* (pembawa sifat dari kelainan tersebut namun memiliki fenotip normal) dengan genotip heterozigot (Aa). Sedangkan penderita albinisme memiliki genotip homozigot resesif (aa) sebagaimana ditunjukkan pada diagram *Punnet* dalam gambar 10.

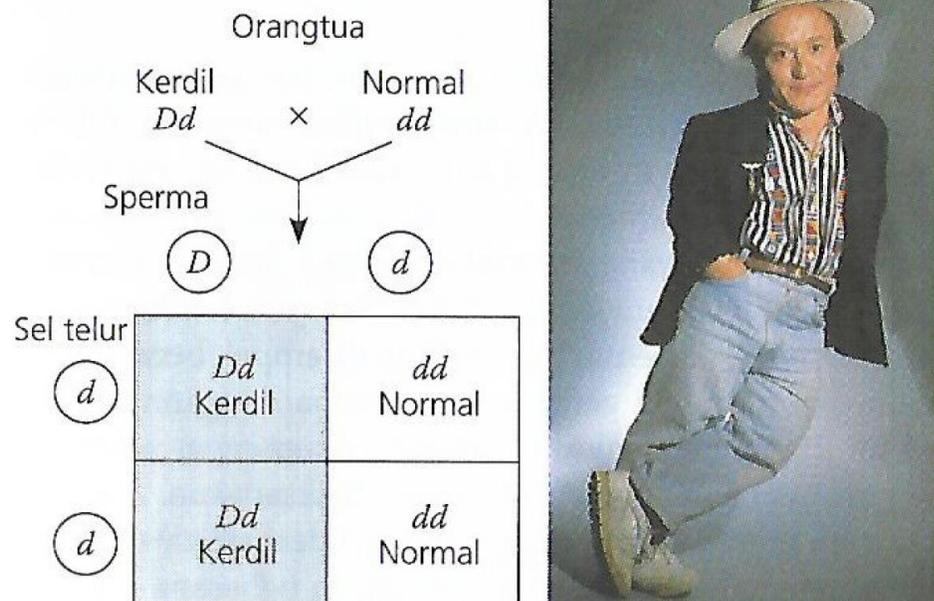


GAMBAR 10

Bujur sangkar/diagram *Punnet* pola pewarisan kelainan albinisme (albino) secara autosom resesif yang disebabkan alel resesif “a”

Pernikahan antara pria dengan wanita yang berkerabat dekat (misalnya saudara kandung atau sepupu langsung), memiliki peningkatan resiko yang lebih besar untuk mewariskan alel-alel resesif penyebab suatu kelainan kepada keturunannya.

Walaupun alel berbahaya umumnya bersifat resesif, beberapa kelainan manusia juga dapat disebabkan oleh alel dominan. Contoh kelainan dengan sifat pewarisan dominan adalah akondroplasia (kekerdilan/*dwarfisme*), polidaktili (memiliki tambahan jari tangan atau jari kaki) dan penyakit Huntington (degenerasi sistem saraf). Anak yang terlahir dari orang tua pemilik alel dominan suatu kelainan, berpeluang 50% berpeluang mewarisi alel tersebut beserta kelainan yang ditimbulkannya (lihat bujur sangkar / diagram *Punnet* pada gambar 11



GAMBAR 11

Bujur sangkar/ diagram *Punnet* pewarisan kelainan secara autosom dominan pada penderita akondroplasia (kekerdilan/*dwarfisme*) yang disebabkan alel dominan “D”

Penyakit genetik/bawaan akibat abnormalitas satu atau beberapa alel pada satu lokus gen tunggal selain memiliki pola pewarisan secara dominan dan resesi, juga dapat diwariskan secara multifaktorial. Penyakit/kelainan multifaktorial cenderung menunjukkan resiko penyakit/kelainan yang khas pada anggota-anggota keluarga. Namun pola pewarisannya belum jelas dan faktor lingkungan dapat meningkatkan atau menurunkan resiko terjadinya penyakit/kelainan tersebut. Frekuensinya lebih sering terjadi pada jenis

kelamin tertentu khususnya pada suatu ras/etnis tertentu. Contoh kelainan/penyakit multifaktorial yaitu jantung, diabetes, kanker, alkoholisme serta beberapa penyakit mental tertentu (skizofrenia dan gangguan bipolar). Umumnya komponen herediter penyakit-penyakit tersebut bersifat poligenik (memiliki beberapa alel pada satu lokus genetik tunggal).

Karakteristik penyakit/kelainan multifaktorial yaitu :

- Anak-anak yang mengidap penyakit/kelainan tersebut, dapat memiliki orang tua yang tampak normal karena penetrasi dari gen-gen penyebab penyakit/kelainan ini bervariasi. Orang tua yang memiliki penyakit/kelainan ini, memiliki resiko yang lebih besar memiliki anak dengan penyakit/kelainan tersebut. Meskipun orang tuanya terlihat normal, orang tua dapat berkontribusi melalui beberapa gen yang berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit/kelainan tersebut. Contohnya pada kelainan *cleft lip* dan *cleft palate* , orang tuanya kemungkinan berkontribusi melalui beberapa gen dengan keaktifan rendah yang dibutuhkan untuk perkembangan secara normal.
- Faktor lingkungan sering mempengaruhi resiko terjadinya kelainan/penyakit tersebut. Contoh: defisiensi nutrisi dan ibu yang perokok, berpengaruh terhadap terjadinya kelainan lahir *cleft lip* dan *cleft palate*.
- Resiko munculnya penyakit/kelainan tersebut di dalam suatu keluarga akan lebih besar bila salah satu anggota keluarga mengidap kelainan/penyakit tersebut.

Pewarisan kelainan genetik yang dampaknya lebih besar lagi dapat timbul akibat mutasi kromosom, dapat terjadi pada autosom (kromosom tubuh) atau mutasi yang terpaut pada kromosom seks (*sex linked*). Jenis pewarisan suatu kelainan akibat mutasi kromosom meliputi :

a. Pewarisan kelainan secara autosom dominan

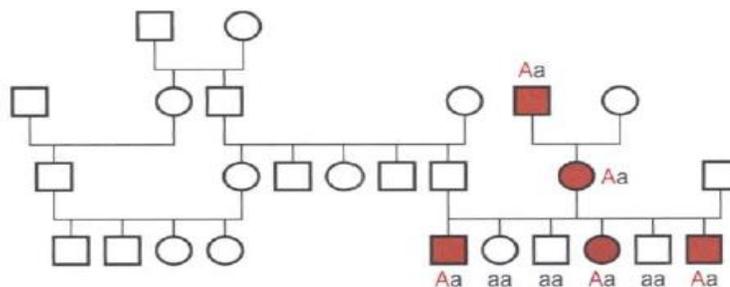
Kelainan yang diwariskan secara autosom dominan, dijumpai diseluruh dunia dengan perbandingan 1:200 individu. Dominan terjadi jika ekspresi alel normal tidak memadai untuk mencegah manifestasi dari suatu kelainan dan secara normal berhubungan dengan penambahan fungsi (memiliki suatu fungsi baru). Mekanisme

seluler terkait mutasi dominan yaitu adanya produksi berlebihan dari suatu protein pada waktu yang salah atau pada tempat yang salah. Contoh : pada kelainan neurofibromatosis tipe 2, delesi suatu gen supresor tumor , menyebabkan pertumbuhan berlebihan dari sel *schwann* disekitar sel-sel saraf.

Karakteristik dari pewarisan kelainan secara autosom dominan adalah :

- Tidak tergantung pada jenis kelamin (dapat dialami oleh individu dari semua jenis kelamin dan dapat diwariskan oleh individu dari kedua jenis kelamin tersebut).
- Salah satu dari orangtua anak yang menderita kelainan juga dapat mengalami kondisi kelainan yang sama.
- Anak dari orang tua yang mengalami kelainan, memiliki kemungkinan 50% mewarisi genotip kelainan tersebut.
- Genotip mutan bila dijumpai pada salah satu autosom, sudah memadai untuk menimbulkan suatu kelainan.

Diagram silsilah keluarga (*pedigree*) pada pewarisan kelainan secara autosom dominan dapat dilihat pada gambar 12



GAMBAR 12

Pedigree (diagram silsilah keluarga) pada pewarisan kelainan secara autosom dominan. Individu pengidap kelainan memiliki alel dominan “A” pada genotip heterozigot

b. Pewarisan kelainan secara autosom resesif

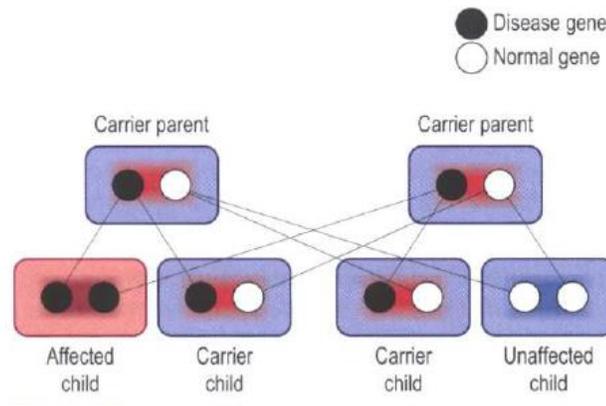
Kelainan yang diwariskan secara autosom resesif lebih jarang terjadi, dengan perbandingan 1:500 individu dan tampak sebagai mutasi yang sporadis/jarang. Mekanisme timbulnya kelainan dengan pola pewarisan secara autosom resesif, terjadi akibat mutasi yang menghilangkan fungsi dari produksi suatu protein, namun pada individu bergenotip heterozigot, masih dapat diproduksi protein sebesar 50% dari kadar normal sehingga secara berkelanjutan masih cukup memadai untuk menghasilkan fungsi normal dari protein tersebut. Contoh : pada kelainan albinisme (albino) dengan gangguan produksi pigmen melanin akibat mutasi pada kromosom tubuh no.11 , terjadi kehilangan ekspresi dari protein tirosinase. Bila protein tirosinase tidak diproduksi (yaitu pada individu bergenotip homozigot) maka pigmen melanin tidak ada/hilang sehingga kulit penderita albinisme akan pucat , rambutnya putih dan mata merah muda.

Karakteristik pewarisan kelainan secara autosom resesif adalah :

- Tidak tergantung pada jenis kelamin.
- Anak yang mengalami kelainan, mewarisi gen penyakit/kelainan dari kedua orang tuanya (anak yang memiliki gen suatu kelainan/penyakit akan bergenotip homozigot).
- Orangtua dari anak yang mengalami kelainan, akan terlihat normal/sehat (orang tua yang dalam hal ini sebagai pembawa kelainan/*carrier* , bergenotip heterozigot yang mengandung gen dengan alel normal dan alel penyebab kelainan).
- Seorang anak dengan orang tua sebagai *carrier*, memiliki kemungkinan diwariskan gen suatu kelainan sebesar 25% dan kemungkinan diwariskan gen normal sebesar 25%.
- Sebanyak 50% anak dengan orang tua sebagai *carrier* juga akan bergenotip heterozigot sebagai *carrier*.
- Keturunan dari perkawinan dengan “kekerabatan dekat” (“pertalian darah dekat”), memiliki resiko lebih besar untuk mengidap kelainan yang diwariskan

secara autosom resesif karena terdapatnya gen penyebab kelainan yang muncul dalam frekuensi lebih besar dalam suatu keluarga.

Prinsip pewarisan kelainan secara autosom resesif dapat dilihat pada gambar 13



GAMBAR 13

Prinsip pewarisan kelainan secara autosom resesif.

c. Pewarisan kelainan terpaut kromosom seks-X (*X-linked*) dominan

Kromosom seks Y (pada pria) relatif bebas dari gen dan hanya sedikit kelainan yang dikaitkan dengan adanya mutasi pada kromosom Y tersebut dan biasanya hanya diderita oleh individu pria dalam suatu keluarga. Contoh kelainan yang ditimbulkan dari kondisi tersebut yaitu kelainan yang berkaitan dengan masalah infertilitas (ketidaksuburan/mandul) pada pria.

Berbeda halnya dengan pewarisan kelainan akibat mutasi pada gen yang terpaut di kromosom X (*X-linked*), biasanya dapat diwariskan baik secara dominan maupun resesif.

Karakteristik dari pola pewarisan kelainan secara *X-linked* dominan adalah :

- Dapat diderita oleh individu dari seluruh jenis kelamin, namun lebih dominan diderita oleh wanita. Hal ini disebabkan karena seluruh keturunan (anak) berjenis kelamin wanita (*female offspring*) dari seorang bapak yang menderitakan suatu kelainan akan mewarisi mutasi gen di kromosom X, namun anak (keturunan) dengan jenis kelamin pria, akan menerima gen penyebab kelainan di kromosom Y sehingga tetap normal.

- Keturunan (anak) dari wanita *carrier*, akan memiliki kemungkinan memewariskan gen penyebab kelainan sebesar 50% baik pada anak pria maupun anak wanitanya (*passing on the gene to both male and female*). Anak/keturunan berjenis kelamin wanita, dapat lebih ringan menderita suatu kelainan karena masih memiliki 1 kromosom seks X yang normal (dari kromosom seks XX). Pada kondisi tertentu, pria yang tidak memiliki kromosom X normal yang diwariskan dari ibunya, dapat meninggal saat didalam kandungan. Kelainan yang diwariskan secara *X-linked* dominan, lebih jarang dijumpai dibandingkan *X-linked* resesif. Contoh : pada kelainan *hypophosphataemic rickets* yang diwariskan secara *X-linked* dominan, pengurangan fosfat inorganik akan menimbulkan masalah pada osifikasi tulang.

d. Pewarisan terpaut kromosom seks-X resesif

Pewarisan kelainan melalui kromosom X resesif memiliki prevalensi yang lebih besar dibandingkan pewarisan kelainan melalui kromosom X dominan. Pada kebanyakan kasus, banyak diwariskan pada pria saja karena wanita penderita kelainan dengan kromosom X abnormal biasanya merupakan *carrier* (genotip homozigot) sehingga masih memiliki 1 buah kromosom X yang normal yang cukup memungkinkan untuk hidup normal walaupun terbatas dengan produk gen pada kadar rendah. Contoh : pada kelainan hemofilia A yang diwariskan secara *X-linked* resesif, terjadi gangguan/kelainan dalam hal gen faktor VIII sebagai komponen “kunci” pada jalur pembekuan darah intrinsik. Penderita kelainan ini akan mengalami perdarahan eksternal yang parah, dapat mengalami perdarahan di persendian sehingga terjadi perubahan bentuk persendian. Perdarahan *intracranial* menjadi penyebab kematian dini sebelum diberikan alternatif pengobatan. Contoh kelainan lain dengan pewarisan secara *X-linked* resesif adalah hemofilia B, buta warna merah-hijau, sindrom *fragil-X* dan *Duchenne’s muscular dystrophy*.

6. Tes Deteksi Kelainan Lahir Pada Janin

Tes deteksi kelainan lahir untuk memeriksa kondisi pertumbuhan dan perkembangan janin dalam rahim ibu sebagai suatu tes terhadap kelainan genetik dan kelainan kongenital merupakan bagian dari metode diagnosis prenatal. Tujuan utama diagnosis prenatal

adalah memberi informasi pada keluarga (terutama ibu hamil dan pasangannya) yang janinnya beresiko mengalami kelainan tersebut sehingga dapat menentukan pilihan penanganan terkait resiko tersebut di masa kehamilannya. Manfaat melakukan diagnosis prenatal diantaranya dapat memastikan kembali bahwa anak yang dikandung oleh keluarga yang beresiko tersebut, akan memiliki kondisi normal; memberikan informasi pada pasangan suami istri yang beresiko memiliki keturunan dengan kelainan, namun belum memahaminya sehingga dapat memilih untuk tidak memulai kehamilan; membantu menyiapkan mental/psikologis dari pasangan suami istri dalam menghadapi kelahiran bayi yang mengidap suatu kelainan; membantu tenaga profesional kesehatan dalam menjelaskan rencana perawatan suatu kelainan; memberikan perawatan pada bayi/anak yang telah terdiagnosis mengidap suatu kelainan sejak masa janin; menyediakan informasi pada pasangan suami istri yang beresiko melahirkan keturunan pengidap suatu kelainan untuk memilih diakhirinya suatu kehamilan. Pemeriksaan maupun tes diagnostik tersebut dapat dilakukan sejak masa prenatal (kehamilan).

Metode diagnostik prenatal dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu analisa jaringan *fetus/janin* (*amniocentesis, chorionic villus sampling, cordocentesis*) dan visualisasi dari *fetus* (ultrasonografi , *magnetic resonance imaging*). Kombinasi dari berbagai metode tersebut dapat saling menunjang untuk mendeteksi malformasi, abnormalitas genetik, pertumbuhan janin secara keseluruhan serta komplikasi kehamilan (misalnya abnormalitas plasenta dan rahim).

Analisa jaringan *fetus/janin* untuk deteksi kelainan lahir sebagai metode diagnostik prenatal meliputi :

a. *Amniocentesis*

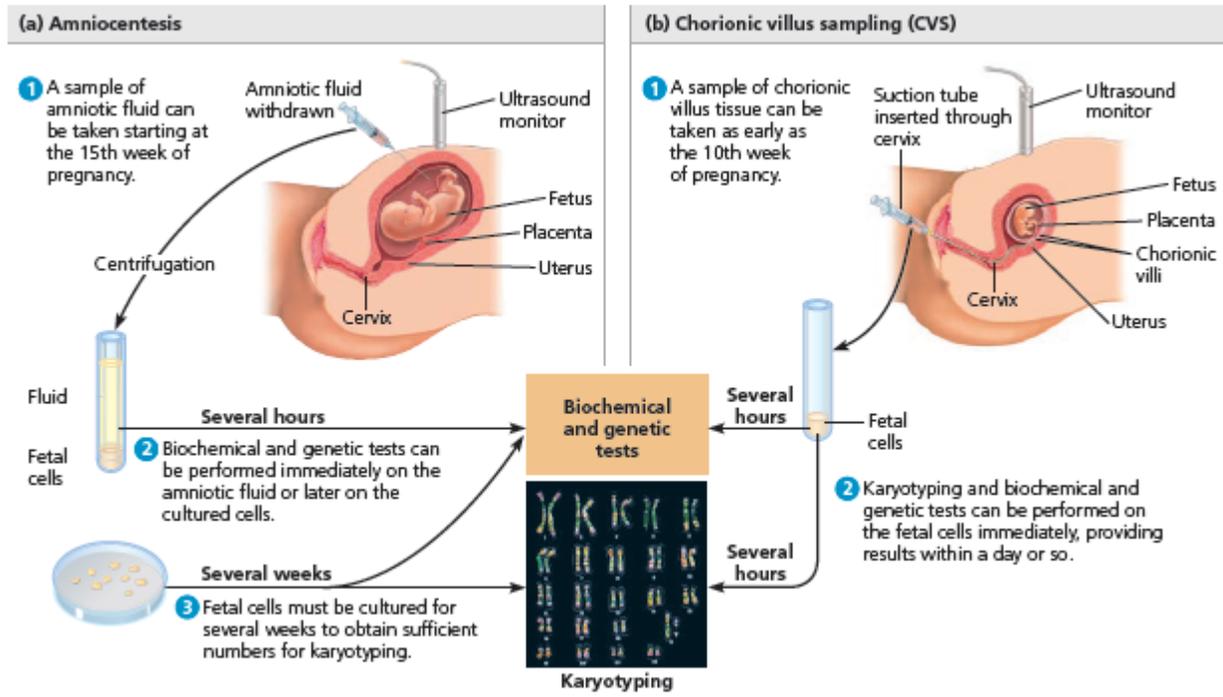
Amniocentesis merupakan diagnosis prenatal invasif yang dapat dilakukan pada usia kehamilan 15-17 minggu. Setelah digunakan ultrasonografi (USG) untuk membantu menghasilkan gambaran lokasi plasenta dan menentukan posisi fetus, sebuah jarum dimasukkan melalui dinding *abdominal* kedalam kantung amnion untuk mengambil 20-30 ml cairan amnion (cairan ketuban). Cairan amnion ini mengandung sel-sel (amniosit) yang berasal dari dari fetus. Sel-sel amniosit tersebut lalu dikultur (dibiakkan) selama beberapa minggu untuk meningkatkan jumlahnya kemudian dilakukan penelitian

sitogenetika (pembuatan kariotipe) untuk mendeteksi kelainan struktur dan jumlah kromosom pada janin. Pemeriksaan faktor biokimiawi (misalnya kadar AFP atau α -fetoprotein dan asetilkolinesterase) dari cairan amnion yang telah diaspirasi tersebut juga dapat dilakukan. *Amniocentesis* memiliki tingkat akurasi yang tinggi. Aspek keamanan *amniocentesis* terkait resiko komplikasi terhadap ibu disebutkan sangat rendah dan resiko infeksi terhadap ibu sangat kecil. Resiko kehilangan janin pada *amniocentesis* tidak lebih dari 0,2%- 0,3%. Contoh kelainan lahir pada janin yang dapat dideteksi melalui metode *amniocentesis* adalah kelainan *neural tube* berdasarkan pengukuran peningkatan atau penurunan kadar α -fetoprotein. (AFP). AFP merupakan glikoprotein janin yang diproduksi oleh organ hati dan disekresikan ke sirkulasi darah janin serta dieksresikan melalui ginjal ke cairan amnion. AFP juga memasuki peredaran darah ibu melalui plasenta, membran amnion dan sirkulasi darah janin-ibu sehingga kadar AFP juga dapat diperiksa dari serum darah ibu. Kadar AFP normalnya meningkat dalam cairan amnion sampai minggu 10-14 kehamilan dan kemudian akan menurun. Kadar AFP dalam cairan amnion akan lebih tinggi secara bermakna pada kehamilan dengan janin. yang menderita kelainan *neural tube* (tabung saraf). Hampir 98% janin dengan spina bifida terbuka dan *anencephaly* dapat dideteksi melalui metode ini bila dilakukan pada trimester kedua dari masa kehamilan. Indikasi diagnosis prenatal melalui metode *amniocentesis* yaitu :

- Usia ibu hamil > 35 tahun
- Adanya riwayat kelainan kromosom pada anak sebelumnya.
- Adanya riwayat kelainan struktur kromosom pada salah satu orang tua.
- Adanya riwayat keluarga dengan kelainan genetik yang dapat didiagnosis melalui analisa DNA atau biokimia.
- Adanya peningkatan resiko kelainan genetik seperti *neural tube* dan sindroma Down karena riwayat keluarga yang positif untuk kelainan tersebut.
- Penyakit sistemik pada ibu yang sedang hamil (misalnya diabetes melitus)
- Hasil pemeriksaan ultrasonografi maupun serum darah ibu menunjukkan kondisi yang abnormal

b. *Chorionic villus sampling (CVS)*

CVS atau pengambilan sampel vilus korionik, merupakan metode diagnosis prenatal invasif yang dilakukan pada usia kehamilan 8-10 minggu dengan mengaspirasi (menyedot) 5-30 mg sampel jaringan dari plasenta (jaringan trofoblas janin /vili korionik) sebagai organ yang mempertukarkan nutrien dan zat buangan janin antara janin dan ibu. Aspirasi pada metode CVS dilakukan menggunakan selang kecil melalui leher rahim ke dalam rahim (gambar 14) dengan bantuan USG seperti halnya pada *amniocentesis*. CVS bermanfaat sebagai diagnosis yang lebih dini dengan teknik analisa yang lebih cepat pada kehamilan bila dibandingkan dengan *amniocentesis* karena dapat dilakukan kultur sel-sel dari janin hanya dalam beberapa hari dilanjutkan dengan penyusunan kariotipe untuk mendeteksi kelainan struktur dan jumlah kromosom pada janin. Deteksi yang lebih dini ini penting bagi pasangan suami istri yang harus memilih untuk memutuskan dihentikannya suatu kehamilan. Sel dari aspirasi vili khorionik kemudian dibiakkan (dikultur) dan dianalisa sitogenetik seperti halnya pada metode *amniocentesis*. Prosedur CVS seperti halnya *amniocentesis*, secara umum dianggap aman walaupun resiko kehilangan janin pada CVS mencapai 1%. Kelainan metabolisme pada bayi baru lahir (*inborn errors of metabolism*) yang biasanya diwariskan melalui autosom atau *X-linked* (terpaut di kromosom seks X) resesif, juga dapat didiagnosis pada masa prenatal melalui *amniocentesis* ataupun CVS bila kelainan metabolik secara spesifik diekspresikan pada amniosit ataupun jaringan trofoblas. Kelainan tersebut juga dapat didiagnosis pada masa prenatal melalui metode pemeriksaan DNA bila mutasi yang menyebabkan kelainan tersebut dapat diidentifikasi. Beberapa kelainan metabolisme pada bayi baru lahir yang dapat dideteksi melalui *amniocentesis* dan CVS antara lain : penyakit *maple syrup urine* (gangguan asam amino dan asam organik), galaktosemia (gangguan metabolisme karbohidrat), penyakit *Tay-sachs* (gangguan enzim lisosom), sindroma *Lesch-Nyhan* (gangguan metabolisme purin dan pirimidin), sindroma *Zellweger* (gangguan metabolisme peroksisom).



GAMBAR 14

Amniocentesis dan *chorionic villus sampling* untuk analisa kelainan lahir pada janin sebagai suatu metode diagnosis prenatal

c. *Cordocentesis* atau *Percutaneous Umbilical Blood Sampling (PUBS)*

Cordocentesis merupakan metode untuk mendapatkan darah janin, dapat dilakukan setelah usia kehamilan 16 minggu dengan panduan ultrasonografi untuk menusuk tali pusat dan mengambil darah janin. Resiko kehilangan janin pada metode ini dinilai rendah namun lebih tinggi sedikit dibandingkan metode *amniocentesis* atau CVS. Metode *cordocentesis* digunakan untuk analisis sitogenetik dari janin yang terdeteksi mengalami anomali struktur melalui ultrasonografi bila dibutuhkan diagnosis yang cepat. Analisis sitogenetik dari sampel darah janin dapat diselesaikan dalam waktu 2-3 hari sedangkan diagnosis setelah *amniocentesis* membutuhkan waktu 10-12 hari bila perlu membiakkan sel-sel amniosit. Metode *cordocentesis* juga digunakan untuk diagnosis penyakit-penyakit darah atau kelainan imunologis seperti penyakit granulomatosis kronis.

Analisa visualisasi dari *fetus* untuk deteksi kelainan lahir sebagai metode diagnostik prenatal meliputi :

a. Ultrasonografi (USG)

Pengembangan teknologi USG sebagai metode diagnosis prenatal non invasif sangat penting untuk diagnosis prenatal. Suatu *transducer* ditempatkan di daerah abdomen (perut) ibu untuk mengirim denyutan gelombang suara berfrekuensi tinggi melalui tubuh janin. Jaringan janin merefleksikan gelombang dalam pola yang berhubungan dengan kepadatan jaringan. Refleksi gelombang ditampilkan pada sebuah monitor untuk menggambarkan janin. USG dapat menolong mendeteksi malformasi janin dan meningkatkan efektivitas dari metode *amniocentesis* dan CVS serta *cordocentesis*. USG dapat mendiagnosis anomali pada janin (misalnya bibir sumbing dan malformasi wajah lainnya, kelainan jantung kongenital, kelainan *neural tube*, abnormalitas alat kelamin janin, polidaktili dsb) serta dapat digunakan untuk mendeteksi jenis kelamin janin pada kehamilan 13 minggu. Anomali janin juga dapat terdeteksi dengan USG selama periode evaluasi indikator kehamilan seperti usia kehamilan, pertumbuhan janin yang buruk dan abnormalitas cairan amnion. Pemeriksaan USG pada kehamilan trimester kedua kini sudah rutin dilakukan di negara-negara berkembang. Sensitifitas USG dalam mendeteksi malformasi kongenital umumnya berkisar antara 30-50% sedangkan spesifisitasnya mencapai 99%. Sensitifitas USG terhadap beberapa malformasi kongenital sangat besar, misalnya dapat mendeteksi janin dengan kondisi *anencephaly* dan 85%-90% dengan kondisi spina bifida. Juga terkadang mampu mendeteksi abnormalitas kromosom dengan mendeteksi malformasi kongenital; deteksi retardasi pertumbuhan *intrauterine*; deteksi *hydrops* (akumulasi abnormal dari cairan dalam tubuh janin); deteksi perubahan volume cairan amnion.

b. *Magnetic resonance imaging* (MRI)

MRI sebagai metode diagnosis prenatal non invasif , memiliki resolusi yang lebih besar dibandingkan ultrasonografi dan akan lebih luas penggunaannya untuk metode pengujian pada periode prenatal.

Selain berbagai metode diagnostik prenatal yang telah dijelaskan tersebut diatas, kini telah dikembangkan pula upaya mencari penanda (*marker*) biokimia terhadap perkembangan janin yaitu melalui tes *screening* serum ibu. Salah satu yang dapat dideteksi dari tes tersebut yaitu kadar α -Fetoprotein (AFP) dalam serum darah ibu untuk mendeteksi kelainan *neural tube* pada janin. Secara normal, AFP diproduksi oleh hati janin, mencapai kadar puncak pada kehamilan minggu ke 14 dan berdifusi memasuki sirkulasi darah ibu melalui plasenta. Oleh karena itu, konsentrasi AFP akan meningkat pada serum ibu selama trimester kedua kehamilan dan mulai mengalami penurunan kadar setelah usia kehamilan 30 minggu. Pada kasus kelainan *neural tube* dan beberapa kondisi abnormalitas lainnya, kadar AFP di cairan amnion dan serum darah ibu akan meningkat. Peningkatan kadar AFP pada ibu hamil ini sebaiknya segera dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan *amniocentesis* untuk memastikan apakah janin yang dikandung benar menderita kelainan tersebut. Pada kasus janin dengan kelainan sindroma *Down*, trisomi kromosom 18 dan kelainan kromosom seks, terjadi penurunan kadar AFP di serum darah ibu. Pengukuran kadar AFP secara non invasif dari sampel serum darah ibu pada usia kehamilan minggu ke 15-17 sangat mungkin dilakukan karena kadar AFP dalam serum darah ibu berkorelasi dengan kadar AFP dalam cairan amnion.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sadler TW. **Langman's Medical Embriology**. 13th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Health, 2015: 126-139.
2. Jorde LB, Carey JC, Banishad MJ. **Medical Genetics**. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 28-38, 63-91, 108-123, 265-281.
3. Nussbaum RL, Mc Innes RR, Willard HF. **Thompson & Thompson Genetics in Medicine**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 48-56, 64-73, 110-124, 333-366.
4. Campbell NA, Reece JB, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. **Biologi**. Edisi kedelapan. Jilid 1. Alih bahasa: Wulandari DT. Penerbit Erlangga. Jakarta. 2010: 297-303, 321-324, 372-377.
5. Naish J, Court DS. **Medical Science**. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier, 2015: 163-165, 177-184, 204-205.

