



**ANALISIS KROMOSOM PADA SISWA RETARDASI MENTAL  
DENGAN MAKROSEFALI**

*CHROMOSOMAL ANALYSIS IN MENTALLY RETARDED STUDENTS WITH  
MACROCEPHALY*

**ARTIKEL ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**VILLA SEKAR CITA  
G2A 007 180**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2011**

# ANALISIS KROMOSOM PADA SISWA RETARDASI MENTAL DENGAN MAKROSEFALI

Villa Sekar Cita<sup>1</sup>, Farmaditya EP Mundhofir<sup>2</sup>, Tri Indah Winarni<sup>3</sup>, Sultana MH Faradz<sup>4</sup>

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Retardasi mental merupakan suatu kelainan yang multifaktorial. Salah satu etiologi dari retardasi mental adalah kelainan kromosom, yang dapat pula bermanifestasi sebagai suatu dismorfik seperti makrosefali. Oleh karena itu, dengan mengenali kelainan kromosom pada retardasi mental disertai dengan makrosefali, diharapkan dapat bermanfaat dalam menegakkan diagnosis yang lebih terarah.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pengambilan data secara retrospektif tahun 2007-2009 dengan mengolah hasil pengukuran lingkaran kepala dan hasil pemeriksaan kromosom 60 subjek siswa SLB C/C1 YPAC dan SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang. Data disajikan dalam bentuk analisis deskriptif setelah dianalisis dengan program komputer.

**Hasil :** Hasil pengukuran lingkaran kepala dari 60 siswa retardasi mental didapat 4 siswa retardasi mental dengan makrosefali, 30 siswa dengan mikrosefali, dan 26 siswa dengan normosefali atau ukuran lingkaran kepala normal. Hasil pemeriksaan sitogenetika pada 4 siswa makrosefali didapat 3 siswa dengan 46,XY dan 1 siswa dengan 46,XX.

**Simpulan :** Pada pengukuran lingkaran kepala siswa SLB C/C1 YPAC dan SLB Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang didapatkan 4 dari 60 siswa retardasi mental dengan makrosefali. Namun, pada pemeriksaan sitogenetik yang dilakukan tidak ditemukan kelainan kromosom pada siswa retardasi mental dengan makrosefali. Diperlukan evaluasi lebih lanjut dengan pemeriksaan molekuler lainnya untuk mengetahui kelainan kromosom yang lebih pasti.

**Kata Kunci :** retardasi mental, analisis kromosom, makrosefali

- 1) Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
- 2) Pusat Riset Biomedik FK Undip, Staf Pengajar Bagian Histologi FK Undip
- 3) Pusat Riset Biomedik FK Undip, Staf Pengajar Bagian Anatomi FK Undip
- 4) Pusat Riset Biomedik FK Undip, Staf Pengajar Bagian Histologi FK Undip

## **CHROMOSOMAL ANALYSIS IN MENTALLY RETARDED STUDENTS WITH MACROCEPHALY**

Villa Sekar Cita<sup>1</sup>, Farmaditya EP Mundhofir<sup>2</sup>, Tri Indah Winarni<sup>3</sup>, Sultana MH Faradz<sup>4</sup>

### **ABSTRACT**

**Backgrounds :** *Mental retardation is a multi-factorial disorder. One of its etiology is chromosomal abnormality which can also manifest in dysmorphic feature. Macrocephaly is one of dysmorphic features that can be found in mental retardation. This research aimed to detect the chromosomal abnormality in mentally retarded students with macrocephaly in several special schools in Semarang.*

**Methods :** *This observational descriptive research was performed with retrospective data starting from 2007-2009. Subjects were mentally retarded students in Hj.Soemiyati Himawan and YPAC Semarang Special School. Data of head circumference measurement and cytogenetical study results of all subjects were presented in tables.*

**Result :** *From the physical measurement of head circumference in 60 mentally retarded students, 4 students were found with macrocephaly, 30 students were found with microcephaly, and 26 students were found with normocephaly. Cytogenetical studies in 4 students with macrocephaly resulted that 3 students were 46,XY and 1 student was 46,XX. None of them had abnormality in karyotype.*

**Conclusion :** *Four out of 60 students are found with mental retardation and macrocephaly. Nevertheless, from the cytogenetical examination, none of them has abnormality in karyotype. Three of them are 46,XY and the one is 46,XX. Further chromosomal analysis is needed to ensure the chromosomal abnormalities specifically.*

**Keywords:** *mental retardation, chromosome analysis, macrocephaly*

- 1) *Undergraduate student of Medical Faculty Diponegoro University*
- 2) *Center of Biomedical Research of Diponegoro University, Staff in Histology Department of Medical Faculty Diponegoro University*
- 3) *Center of Biomedical Research of Diponegoro University, Staff in Anatomy Department of Medical Faculty Diponegoro University*
- 4) *Center of Biomedical Research of Diponegoro University, Staff in Histology Department of Medical Faculty Diponegoro University*

## PENDAHULUAN

Dewasa ini di negara berkembang, retardasi mental ditemukan dengan prevalensi 1-3% pada populasi umum<sup>1,2,3</sup>. Menurut WHO, kelainan berupa keterlambatan perkembangan ini mencakup aspek motorik, kognitif, sosial, dan fungsi bahasa. Mengingat fungsi manusia sebagai makhluk sosial, adanya keterbatasan dalam penyesuaian diri dan intelegensi tidak hanya menjadi masalah bagi individual yang bersangkutan, tetapi juga akan berdampak bagi keluarga dan masyarakat<sup>4</sup>.

Retardasi mental merupakan suatu kelainan yang multifaktorial. Salah satu faktor penyebab dari retardasi mental adalah kelainan kromosom, yang mana kelainan kromosom ini dapat pula bermanifestasi sebagai suatu dismorfism akibat embryogenesis yang abnormal<sup>5</sup>. Keduanya dapat terjadi bersamaan, sehingga pada penderita retardasi mental dapat dijumpai dismorfism pada anggota tubuhnya.

Salah satu dismorfism pada penderita retardasi mental yang menjadi fokus peneliti adalah makrosefali. Definisi makrosefali adalah ukuran lingkaran kepala lebih dari persentil 97 atau lebih dari 2 standar deviasi di atas rata-rata sesuai dengan usia dan jenis kelamin (diukur melingkar dari *glabella* ke *protuberentia occipitalis externa*)<sup>6</sup>. Dalam *London Dysmorphology Database* tercakup adanya 105 kasus retardasi mental yang terkait dengan makrosefali. Kemudian, pada tahun yang sama pula, Orstavik KH dkk melaporkan dua saudara kandung perempuan penderita retardasi mental dengan makrosefali, epilepsi, spektrum autistik, dan dismorfism kraniofasial yang ringan.

Lebih mengarah pada tingkat kromosom, sebuah penelitian menyebutkan bahwa adanya kelainan kromosom 1q21.1 berupa mikrodelesi dan mikroduplikasi berkaitan dengan makrosefali dan abnormalitas perkembangan serta tingkah laku manusia<sup>7</sup>. Masih pada tingkat kromosom, adanya duplikasi-inversi pada lengan pendek kromosom 8 dikatakan memiliki peranan penting dalam terjadinya abnormalitas perkembangan otak<sup>8</sup>. Namun masih perlu penelitian lebih lanjut untuk dapat memahami secara pasti bagaimana proses keterlibatan gen tersebut dalam perkembangan otak manusia.

Mengenali kelainan kromosom pada penderita retardasi mental dengan makrosefali akan bermanfaat untuk diagnosa yang lebih terarah dan penanganan yang lebih tepat. Berdasarkan pemaparan tersebut, penulis tertarik untuk meneliti gambaran kromosom pada siswa retardasi mental dengan makrosefali di sejumlah SLB di Kota Semarang.

## **METODE**

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Populasi penelitian ini adalah siswa retardasi mental di SLB C/C1 YPAC dan SLB Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang. Sampel dieksklusikan apabila subjek tidak kooperatif, orang tuanya menolak terlibat dalam penelitian, diketahui mempunyai riwayat trauma, asfiksia, infeksi, dan trauma pre/ante/post natal.

Penelitian ini dilakukan selama bulan Juni-Juli 2011 dengan mengolah data sekunder hasil pengukuran fisik dan hasil pemeriksaan kromosom 60 siswa retardasi mental yang bersekolah di SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan dan SLB C/C1 YPAC Kota Semarang dari berbagai kelas dengan usia yang bervariasi. Penelitian ini seharusnya dapat melibatkan 94 subjek penelitian sesuai dengan jumlah data sekunder hasil pengukuran fisik. Namun setelah diteliti komponen kelengkapan data lingkaran kepala dan hasil karyotyping, penelitian ini hanya dapat melibatkan 60 subjek yang terdiri dari 44 subjek laki-laki dan 16 subjek perempuan. Subjek yang tidak dapat diikutsertakan dalam penelitian oleh karena subjek menolak untuk diukur lingkaran kepala saat dilakukan pengukuran fisik dan atau menolak untuk diambil darah guna dilakukan pemeriksaan sitogenetika.

Pemeriksaan fisik ukuran lingkaran kepala dilakukan sesuai kriteria yang diambil dari buku *Handbook of Physical Measurement*<sup>6</sup> dan *Nellhaus Chart*<sup>9</sup> pemeriksaan sitogenetik dilakukan di laboratorium Pusat Riset Biomedik FK Undip. Adapun kelainan kromosom yang dianalisis dalam pemeriksaan sitogenetika adalah kelainan jumlah, kelainan struktur, serta deteksi *fragile site*.

Pemeriksaan sitogenetika dilakukan setelah orang tua siswa menyetujui (*informed consent*). Darah vena diambil sebanyak 10 ml menggunakan spuit kemudian dimasukkan kedalam tabung berheparin. Darah lalu dikirim atau dibawa ke laboratorium penelitian di Cebior FK Undip untuk dilakukan penelitian sitogenetika.

Preparasi kromosom dibuat dengan pengkulturan pada 2 tabung, masing-masing 7 tetes “*buffy coat*” atau 10 tetes darah dalam 2 tabung berisi 5 ml media yang berbeda (TC 199 dan MEM) yang mengandung 10% Fetal Bovine Serum dan 10  $\mu$ l Phytohaemagglutinin-P. Tabung kemudian diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup> C selama 3 hari (72 jam) dengan sudut kemiringan tabung 45<sup>0</sup> agar memberi peluang pada tumbuhnya sel di permukaan tabung.

Dua puluh empat jam sebelum pemanenan, tabung dengan media MEM ditambahkan 0,1 ml thymidine dengan konsentrasi akhir 0,3  $\mu$ g/ml. Penggunaan medium rendah asam folat yang cocok untuk ekspresi *fragile site* (TC199) serta penambahan thymidine pada hari kedua kultur sel pada medium MEM merupakan perlakuan khusus saat melakukan kultur sel pada subjek yang dicurigai menderita sindrom Fragile-X.

Setelah dikultur selama 72 jam dilakukan pemanenan. Enam puluh menit sebelum pemanenan masing-masing tabung ditambahkan 3 tetes colcemid dan diinkubasi selama 60 menit. Tabung lalu dipusingkan selama 10 menit dengan kecepatan 1100 rpm. Setelah dipusingkan supernatant dibuang, endapan diresuspensikan, dan ditambahkan larutan hipotonik hangat KCl 0,075 M sebanyak 10 ml. Larutan dalam tabung kemudian diresuspensikan kembali agar terbentuk larutan yang homogen.

Tabung kemudian diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup> C dalam waterbath selama 15 menit. Setelah itu tabung dipusingkan kembali pada 1100 rpm selama 10 menit dan supernatant yang terbentuk dibuang. Lima ml larutan fiksasi Carnoys (3 metanol : 1 asam asetat) diteteskan pelan-pelan melalui dinding tabung, lalu dikocok, dan tabung dipusingkan kembali. Pemberian larutan fiksasi diulangi tiga kali sampai didapatkan presipitat yang jernih lalu meresuspensikan residu dengan larutan Carnoys secukupnya sesuai dengan banyaknya pelet. Apabila sudah jernih,

larutan kemudian disebarkan pada gelas obyek dengan meneteskan dua tetes suspensi pada lokasi yang berbeda. Preparat lalu dicat dengan Giemsa 10% dalam larutan buffer Phosphat pH 6,8 selama 1-10 menit. Pembuatan larutan Giemsa selalu baru untuk setiap periode pengecatan (1 staining jar). Perlu diperhatikan, pengecatan Giemsa hanya dipakai untuk skrining sel, tidak digunakan untuk analisis/ diagnosis. Untuk menganalisis diperiksa sidikan 20 sel, bila didapatkan positif *fragile-X site*, penghitungan diteruskan sampai 100 sel. Slide yang positif *fragile-X site* dicatat koordinatnya. Kemudian sediaan dihilangkan catnya (*destaining*) kemudian di cat *G-banding* untuk konfirmasi.

Cara melaporkan bentuk atau konstitusi kromosom adalah mengikuti cara yang diharuskan oleh ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature). Standar penulisan konstitusi kromosom adalah pertama kali menulis jumlah kromosom kemudian diikuti koma dan jenis kromosom seks, diikuti koma lagi dan selanjutnya jenis kelainan struktural (bila terdapat kelainan struktural). Bila kelainan kromosom melibatkan 2 kromosom maka ditulis jenis kromosom secara urut nomor yang kecil. Semua metaphase yang sudah dianalisis kemudian difoto hitam-putih, lalu dianalisis lebih lanjut menggunakan program komputer kariotyping (LEICA).

Data hasil pengukuran lingkaran kepala dan pemeriksaan sitogenetika kemudian ditabulasikan dengan bantuan program komputer dan disajikan dalam bentuk tabel.

## **HASIL**

Berikut ini adalah hasil pengukuran lingkaran kepala dan pemeriksaan kromosom yang disajikan dalam bentuk tabel:

Tabel 1. Hasil Pengukuran Lingkar Kepala Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang

No	Lingkar Kepala	Frekuensi	Persentase
1	Mikrosefali	12	34.3 %
2	Normosefali	21	60 %
3	Makrosefali	2	5.7 %
	Jumlah	35	100 %

Tabel 2. Hasil Pengukuran Lingkar Kepala Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1 YPAC Kota Semarang

No	Lingkar Kepala	Frekuensi	Persentase
1	Mikrosefali	18	72 %
2	Normosefali	5	20 %
3	Makrosefali	2	8 %
	Jumlah	25	100 %

Tabel 3. Hasil Pengukuran Lingkar Kepala Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan dan SLB C/C1 YPAC Kota Semarang

No	Lingkar Kepala	Frekuensi	Persentase
1	Mikrosefali	30	50 %
2	Normosefali	26	43.3 %
3	Makrosefali	4	6.7 %
	Jumlah	60	100 %

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Kromosom Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang

No	Kariotip	Frekuensi	Persentase
1	46,XX	13	37.1 %
2	46,XY	22	62.9 %
	Jumlah	35	100 %

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Kromosom Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1 YPAC Kota Semarang

No	Kariotip	Frekuensi	Persentase
1	46,XX	0	0 %
2	46,XY	15	60 %
3	47,XY,+21	7	28 %
4	47,XX,+21	3	12 %

Jumlah 25 100 %

Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Kromosom Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan dan SLB C/C1 YPAC Kota Semarang

No	Kariotip	Frekuensi	Persentase
1	46,XX	13	21.6 %
2	46,XY	37	61.7 %
3	47,XY,+21	7	11.7 %
4	47,XX,+21	3	5 %
	Jumlah	60	100 %

Dari hasil pemeriksaan sitogenetika yang dilakukan pada keempat subjek makrosefali, tidak didapatkan adanya gambaran kelainan jumlah dan struktur kromosom. Hasil skrinning *fragile site* menggunakan medium TC199 dan MEM pada subjek Y-26, Y-29, dan SM-30 memberikan hasil negatif. Hasil sedikit berbeda ditemukan pada subjek SM-11 yaitu negatif pada medium TC199 dan curiga pada medium MEM.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pemeriksaan sitogenetika terhadap 60 subjek penelitian diperoleh hasil 13 subjek dengan kariotip 46,XX; 37 subjek dengan kariotip 46,XY; 3 subjek dengan kariotip 47,XX,+21; dan 7 subjek dengan kariotip 47,XY,+21. Secara keseluruhan diperoleh 50 subjek dengan kariotip normal.

Sepuluh subjek terdeteksi memiliki kelainan kromosom trisomi 21 atau lazim disebut sindrom Down. Sindrom Down adalah kelainan genetik tersering yang menyebabkan retardasi mental. Sindrom ini ditandai dengan gejala utama berupa retardasi mental dan dismorfologi pada wajah yang khas seperti hipertelorisme, mata sipit dan membujur ke atas, hidung yang kecil dengan jembatan hidung yang rata, telinga letak rendah, dan ditemukannya rajah tunggal horizontal pada telapak tangan (*single palmar crease*). Selain itu, penderita sindrom ini sebagian besar memiliki lingkaran kepala yang kecil serta berperawakan

gemuk dan pendek. Kelainan genetik ini disebabkan oleh mutasi pada kromosom 21 yang dapat berupa mutasi murni, translokasi, atau mosaik<sup>11</sup>.

Subjek dengan hasil *karyotyping* normal belum secara langsung menyingkirkan kemungkinan kelainan kromosom sebagai penyebab retardasi mental dengan makrosefali. Kelainan kromosom yang kecil (submikroskopik) dibawah 4MB kemungkinan tidak dapat terdeteksi pada pemeriksaan di bawah mikroskop cahaya, sehingga tidak tampak gambaran kelainan kromosom<sup>12</sup>. Pemeriksaan molekuler lainnya seperti analisis DNA (PCR) dapat dilakukan untuk evaluasi lebih lanjut kasus retardasi mental dengan makrosefali.

Makrosefali adalah kelainan yang dapat berdiri sendiri (non-sindromik) dan dapat pula menyertai gejala lainnya (sindromik). Makrosefali tipe sindromik ini pada umumnya berasal dari kelainan genetik. Namun, dapat juga makrosefali pada suatu penderita sindrom tertentu merupakan suatu makrosefali yang familial. Untuk mengetahui kemungkinan makrosefali tersebut oleh karena variasi familial, diperlukan data lingkar kepala orang tua dan keluarga lainnya. Oleh karena keterbatasan dalam penelitian ini, data lingkar kepala orang tua atau anggota keluarga lainnya tidak didapat, sehingga belum dapat ditarik kesimpulan makrosefali tersebut disebabkan oleh suatu variasi familial.

Seperti yang telah disampaikan sebelumnya, tidak adanya kelainan pada hasil *karyotyping* belum tentu dapat disimpulkan tidak ada kelainan kromosom. Johnson dkk pada tahun 1998 meneliti 10 laki-laki dalam dua generasi sebuah keluarga yang terdeteksi menderita *non-specific x linked mental retardation* (NSXLMR)<sup>13</sup>. Sebagian besar laki-laki yang diamati pada keluarga tersebut memiliki tampilan klinis makrosefali dan makroorchidism, yang mana tampilan tersebut adalah tampilan khas dan tipikal dari sindrom Fragile-X. Namun setelah dilakukan pemeriksaan sitogenetika dan analisis terhadap gen FMR-1, tidak didapatkan hasil yang sesuai dengan kelainan tersebut. Johnson kemudian melakukan analisis DNA menggunakan *linkage* yang berasal dari kromosom X. Hasil dari analisis DNA tersebut mengindikasikan gen penyebab kelainan berlokasi pada proksimal lengan panjang dari kromosom X antara sekuens Xp11-q21. Jika dibandingkan dengan subjek makrosefali Y-26 dan Y-29 di SLB C/C1

YPAC Kota Semarang, selain makrosefali kedua subjek juga memiliki volume testis yang termasuk kategori makroorchidism. Pemeriksaan sitogenetika kedua subjek pun tidak menunjukkan kelainan kromosom.

Kemudian, Oexle dkk pada tahun 2005 melaporkan adanya pasien dengan sindrom Rett klasik yang bercirikan gangguan berat pada perkembangan saraf, retardasi mental, kehilangan fungsi bicara, pertumbuhan kepala yang abnormal (makrosefali), tingkah laku autistik dengan gerakan tangan berulang, gangguan lokomosi, disfungsi otonom, dan bangkitan kejang<sup>14</sup>. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi pada gen MECP2. Pada pemeriksaan sitogenetika tidak ditemukan kelainan kromosom dan tidak didapatkan mutasi pada gen FMR-1. Untuk menelusuri lebih lanjut, Oexle dkk menggunakan metode amplifikasi DNA menggunakan PCR terhadap sekuens nukleotida gen MECP2 yang telah dicurigai sebelumnya, sehingga diketahui kelainan tersebut berasal dari mutasi gen MECP2.

Kemudian pada tahun 2008, Brunetti-Pierri dkk melaporkan temuan 21 kasus mikrolelesi dan 15 kasus mikroduplikasi pada kromosom 1q21.1. Kelainan pada kromosom tersebut ditandai dengan retardasi mental (spektrum *developmental delay*), gangguan neuropsikiatri, kelainan kongenital, dan abnormalitas lingkaran kepala (makrosefali dan mikrosefali)<sup>7</sup>. Makrosefali dan mikrosefali adalah kelainan yang ditemukan secara konsisten dan signifikan pada kelainan kromosom tersebut. Dalam mencari kelainan kromosom tersebut, Brunetti-Pierri dkk menggunakan teknik CGH-array dan FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*).

Dari pemaparan contoh kasus-kasus tersebut, apabila dibandingkan dengan keempat subjek makrosefali dengan hasil pemeriksaan sitogenetika normal di SLB C/C1 Hj.Soemiyati Himawan dan SLB C/C1 YPAC, mungkin saja pada keempat subjek tersebut terdapat kelainan kromosom, tetapi oleh karena pemeriksaan sitogenetika konvensional belum dapat mendeteksi kelainan tersebut (< 4MB), hasil yang didapatkan adalah subjek dengan kariotip normal. Sebagai pembandingan, diberikan beberapa contoh kelainan kromosom yang bermanifestasi menjadi retardasi mental dengan makrosefali yang dapat diketahui

dari hasil pemeriksaan sitogenetika. Contoh kelainan kromosom tersebut adalah delesi intersisial kromosom 18 sesuai dengan yang ditemukan oleh Schinzel dkk pada tahun 1991<sup>15</sup>. Schinzel dkk menemukan adanya 3 pasien dengan karakteristik kelainan fisik yang hampir sama dan kelainan kromosom yang sama. Pasien pertama, yaitu perempuan usia 5 tahun dengan retardasi mental yang nyata (*markedly*) dan perawakan pendek. Pasien kedua laki-laki usia 2,5 tahun dengan retardasi mental dengan tingkat keparahan menengah (*moderate*), makrosefali, dan obesitas. Kemudian pasien terakhir, yaitu pasien laki-laki usia 5 tahun dengan retardasi mental dengan tingkat keparahan berat (*severe*) dan makrosefali. Hasil *karyotyping* ketiganya adalah 46,XX,del(18)(q12.2q21.1) pada pasien pertama dan 46,XY,del(18)(q12.2q21.1) pada pasien kedua dan ketiga. Dibandingkan dengan keempat subjek retardasi mental dengan makrosefali yang ditemukan di SLB C/C1 YPAC dan Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang, kariotip ketiganya berbeda, sesuai dengan hasil pemeriksaan sitogenetika yang dilakukan.

Sebagai contoh lain adalah duplikasi pada lengan pendek kromosom 8. Penelitian yang dilakukan oleh Tonk dkk pada tahun 2001 tersebut melaporkan seorang anak perempuan berusia 10 bulan dengan keterlambatan perkembangan disertai makrosefali<sup>8</sup>. Dari pemeriksaan sitogenetika yang dilakukan, ditemukan adanya penambahan material pada salah satu lengan pendek dari kromosom 8 yang berasal dari hasil inversi duplikasi dari lengan pendek kromosom 8, sehingga hasil *karyotyping* pasien tersebut adalah 46,XX,inv dup(8)(p12.1→p23). Lebih lanjut, Tonk menemukan adanya peranan lengan pendek kromosom 8 pada perkembangan otak manusia. Penemuan Tonk tersebut ternyata juga ditemukan pada 37 penelitian lainnya, yang mana inversi dan duplikasi pada kromosom 8p menyebabkan terjadinya keterlambatan perkembangan disertai kelainan fisik berupa makrosefali, sehingga dinamakan sindrom duplikasi 8p.

Dari penjelasan tersebut, terkadang masih sulit kiranya untuk dapat mengetahui kelainan kromosom secara pasti hanya dengan melakukan pemeriksaan sitogenetika konvensional. Selain itu, retardasi mental dengan makrosefali merupakan suatu kelainan yang masih luas ditemukan dan belum secara pasti diketahui gen yang terlibat dalam kelainan tersebut. Kemudian, perlu

diperhatikan pula, belum didapatkannya data lingkar kepala orang tua atau anggota keluarga lainnya merupakan keterbatasan dalam penelitian ini.

Oleh karena masih kurang memberikan informasi untuk diagnosis yang lebih akurat, hasil pemeriksaan sitogenetika konvensional masih perlu ditindaklanjuti dengan pemeriksaan molekuler lainnya seperti analisis DNA atau pemeriksaan pada gen yang sudah dicurigai sebelumnya. Pemeriksaan *imaging* atau pencitraan otak seperti halnya MRI dan CT-Scan dapat dianjurkan pula dalam mengevaluasi lebih lanjut pasien retardasi mental dengan makrosefali.

Akhirnya, dapat disimpulkan sebanyak 4 subjek dari 60 subjek penelitian siswa retardasi mental di SLB C/C1 YPAC dan SLB C/C1 Hj. Soemiyati Himawan Kota Semarang terdeteksi makrosefali. Satu subjek retardasi mental dengan makrosefali memiliki kariotip 46,XX dan tiga subjek lainnya memiliki kariotip 46,XY. Dari hasil pemeriksaan sitogenetika yang dilakukan pada subjek retardasi mental dengan makrosefali, dapat disimpulkan tidak ditemukan gambaran kelainan kromosom. Tidak ditemukannya kelainan kromosom dalam pemeriksaan sitogenetika konvensional pada subjek tersebut belum secara langsung menyingkirkan kelainan kromosom sebagai penyebab retardasi mental dengan makrosefali. Perlu diperhatikan adanya keterbatasan kemampuan pemeriksaan sitogenetika konvensional dalam mendeteksi kelainan kromosom yang bersifat submikroskopik (<4 MB). Kemudian, banyak etiologi retardasi mental disertai dengan makrosefali juga perlu diperhatikan secara cermat agar tidak terjadi kesalahan dalam menegakkan diagnosis, terutama apabila ditemukan hasil *karyotyping* yang normal.

Penelitian ini masih perlu disempurnakan, antara lain diperlukannya sampel yang lebih banyak agar kelak penelitian ini semakin bernilai. Pada siswa retardasi mental dengan makrosefali yang memiliki kariotip normal perlu dilakukan evaluasi berupa pemeriksaan lebih lanjut, misalnya dengan pemeriksaan molekuler yang lebih canggih dan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi. Pemeriksaan *imaging* otak seperti MRI dan CT Scan juga dapat dianjurkan untuk dilakukan guna menggali informasi anatomis secara lebih mendalam. Kemudian ditambah dengan adanya pencatatan data lingkar kepala dari orang tua dan

anggota keluarga lainnya, diharapkan dapat memberikan informasi lebih lanjut yang bermanfaat dalam menegakkan diagnosis serta kepentingan penelitian selanjutnya.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Katz G, Lazcano-Ponce E. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. *Salud pública México*. 2008; 50: 2.
2. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Cherif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics*. 2005; 14:701–13.
3. Winnepenninckx B, Rooms L, Kooy RF. Mental retardation: a review of the genetic causes. *The British Journal of Developmental Disabilities*. 2003; 96:29-44.
4. AAIDD. Definition of intellectual disability. In: American Association on Intellectual and Development Disabilities [homepage on the internet]. c2011 [cited 2011 Mar 1]. Available from : [http://www.aaid.org/content\\_100.cfm?navID=21](http://www.aaid.org/content_100.cfm?navID=21)
5. Kingston HM. ABC of clinical genetics. 3<sup>rd</sup> ed [e-book]. London: BMJ Books; 2002.
6. Head Circumference (Occipitofrontal circumference, OFC). In: Hall JG, et al. Handbook of Physical Measurement. 2<sup>nd</sup> ed [e-book]. London : Oxford University Press, 2007; p. 72-82
7. Brunetti-Pierri N, et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat genet*. 2008; 40(12): 1466-71.
8. Tonk VS, Wilson GN, Velagaleti GV. Duplication 8 [inv dup(8)(p12p23)] with macrocephaly. *Annales de génétique*. 2001; 44(4): 195-9.

9. Nellhaus G. Head Circumference from Birth to Eighteen Years: Practical Composite International And Interracial Graphs. *Pediatrics*. 1968; 41: 106-14.
10. Faradz MH. Pengantar sitogenetika, genetika molekuler dan alat bantu konseling genetika. Semarang: Laboratorium Bioteknologi Kedokteran Fakultas Kedokteran UNDIP, 2000; p.8-12.
11. Faradz SMH. Retardasi mental, pendekatan seluler dan molekuler. Dalam: Pidato Pengukuhan Upacara Penerimaan Jabatan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Semarang; 2004
12. Faradz SMH. The Genetic of Mental Retardation. Proceeding of the 17<sup>th</sup> ACMR Conference; November 18-23, 2005; Yogyakarta, Indonesia.
13. Johnson JP, Nelson R, Schwartz CE. A family with mental retardation, variable macrocephaly and macro-orchidism, and linkage to Xq12-q21. *J Med Genet*. 1998; 35: 1026-30.
14. Oexle K, Thamm-Mucke B, Mayer T, Tinschert S. Macrocephalic mental retardation associated with a novel C-terminal MECP2 frameshift deletion. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 154-7.
15. Schinzel A, Binkert F, Lillington D, Sands M, et.al. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 18, del(18)(q12.2q21.1): a report of three cases of an autosomal deletion with a mild phenotype. *J Med Genet*. 1991; 28: 352-5.