

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

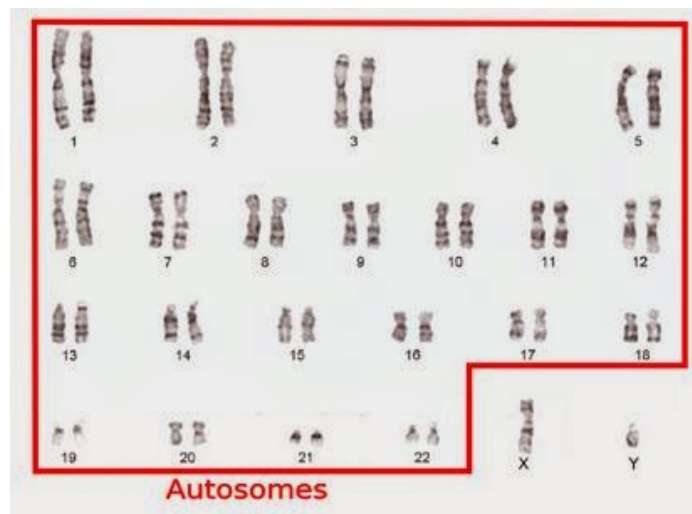
2.1 Kromosom Manusia

Kromosom adalah struktur nukleoprotein yang membawa informasi genetik. Struktur ini terletak di dalam inti sel dan berkumpul membentuk genom. Pada organisme terdapat dua macam kromosom, yaitu kromosom seks (gonosom) yang menentukan jenis kelamin dan kromosom tubuh (autosom) yang tidak menentukan jenis kelamin. Kromosom memiliki dua fungsi utama, yakni untuk memastikan DNA terpisah dalam porsi yang sama pada setiap pembelahan sel dan untuk menjaga integritas dan ketepatan replikasi genom pada setiap siklus sel. Elemen yang bertanggung jawab terhadap proses ini adalah sentromer, telomer, dan unit replikasi.^{8,13}

2.1.1 Ukuran Kromosom dan Kariotipe

Kromosom pada makhluk hidup biasanya ditemukan dalam keadaan berpasang-pasangan, oleh karena itu disebut diploid. Kromosom diploid dipertahankan dari generasi ke generasi dengan pembelahan mitosis (pembelahan yang menghasilkan dua anak yang bersifat sama dengan induknya). Kromosom yang berpasangan (kromosom homolog) memiliki bentuk, ukuran, dan komposisi yang sama.¹⁴

Pada manusia setiap sel somatik berjumlah 46 (kecuali sel sperma dan ovum, karena memiliki set tunggal kromosom) kromosom atau 23 pasang. Empat puluh enam kromosom manusia ini merupakan dua set kromosom yang terdiri dari masing-masing 23 kromosom, yaitu satu set maternal (dari ibu) dan satu set paternal (dari ayah).¹⁴



Gambar 1. Kromosom manusia yang terdiri dari 22 pasang autosom
1 pasang gonosom.¹⁴

Setiap kromosom manusia mengandung rata-rata 100 juta pasang DNA. Sel yang memiliki jumlah komplemen yang lengkap disebut diploid ($2n$). Sel germinal (ovarium/sperm) disebut juga dengan sel haploid ($1n$) karena hanya satu dari jumlah pasangan kromosom homolog yang tampak. Saat fertilisasi, jumlah kromosom akan kembali berbentuk diploid ($2n$) hal ini terjadi akibat penggabungan dari kedua inti sel germ.¹³

Setiap ikatan kromosom paling tidak mengandung 5-10 juta pasang DNA dan memiliki pola ikatan yang unik dalam setiap untaianya. Ikatan kromosom juga digunakan untuk menilai hubungan kariotipe antar spesies yang memiliki tingkat kekerabatan yang cukup dekat. Contohnya hubungan kekerabatan antara manusia dan primata lainnya.¹³

2.1.2 Struktur dan Tipe Kromosom

a. Struktur Kromosom

Kromosom dibentuk dari DNA yang berikatan dengan beberapa protein histon. Dari ikatan ini dihasilkan nukleosom, yang memiliki ukuran panjang sekitar 10 nm. Kemudian nukleosom akan membentuk lilitan-lilitan yang sangat banyak yang menjadi penyusun dari kromatid (lengan kromosom), satu lengan kromosom ini kira-kira memiliki lebar 700 nm. Berikut adalah penjelasan dari bagian-bagian kromosom.

Kromatid

Kromatid merupakan bagian lengan kromosom yang terikat satu sama lainnya, 2 kromatid kembar ini diikat oleh sentromer. Nama jamak dari kromatid adalah kromonema. Kromonema biasanya terlihat pada pembelahan sel masa profase dan kadang – kadang interfase.¹³

Sentromer

Pada kromosom terdapat satu daerah yang tidak mengandung gen (informasi genetik), daerah ini dinamakan sentromer. Pada masa pembelahan, sentromer merupakan struktur yang sangat penting, di bagian inilah lengan kromosom (kromatid) saling melekat satu sama lain pada masing-masing bagian kutub pembelahan. Bagian dari kromosom yang melekat pada sentromer dikenal dengan istilah ‘kinetokor’.¹⁴

Kromomer

Kromomer adalah struktur berbentuk manik-manik yang merupakan akumulasi dari materi kromatid yang kadang-kadang terlihat pada pembelahan masa interfase. Pada kromosom yang telah mengalami pembelahan berkali-kali, biasanya kromomer ini sangat jelas terlihat.¹⁴

Telomer

Telomer adalah bagian berisi DNA pada kromosom, fungsinya untuk menjaga stabilitas ujung kromosom agar DNA nya tidak terurai.¹⁴

b. Tipe Kromosom

Apabila dibedakan berdasarkan letak sentromer pada lengan kromatid, maka akan ada 4 tipe kromosom.¹⁵

- Talosentrik, yaitu kromosom yang sentromer nya terletak di ujung kromosom.
- Metasentrik, yaitu kromosom yang sentromer nya terletak di tengah kromatid sehingga secara relatif membagi kromatid menjadi dua bagian.
- Submetasentrik adalah kromosom yang letak sentromernya mendekati bagian tengah, namun tidak pada bagian tengah, sehingga kromatid nya terlihat sedikit panjang sebelah.
- Akrosentrik, yaitu kromosom yang letak sentromer nya berada diantara tengah dan ujung lengan kromatid.

2.1.3 Abnormalitas kromosom

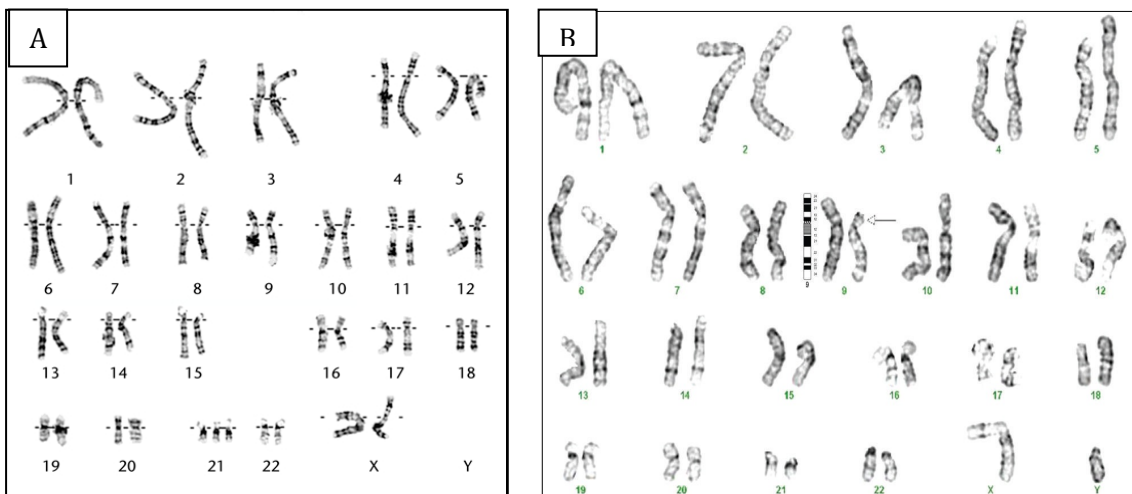
a. Abnormalitas jumlah kromosom

Abnormalitas kromosom di klasifikasikan menjadi dua bentuk kelainan yaitu kelainan pada jumlah kromosom dan kelainan struktural kromosom.^{16,17} Pada manusia normal jumlah kromosomnya adalah 46 (diploid). Kelainan jumlah kromosom dapat bermanifestasi sebagai aneuploidi atau poliploidi.⁸

Aneuploidi merupakan jenis kelainan yang sangat sering dijumpai pada bayi baru lahir. Aneuploidi sering dihubungkan dengan usia kehamilan, dan memiliki porsi kejadian yang cukup besar jika dikaitkan dengan kasus abortus spontan yang diakibatkan oleh kelainan kromosom. Aneuploidi dapat diteksi pada masa prenatal.⁸

Aneuploidi adalah kondisi abnormal yang disebabkan oleh hilangnya satu kromosom (monosomi) pada suatu pasang kromosom, atau yang disebabkan oleh

bertambahnya jumlah kromosom pada suatu pasang kromosom (trisomi). Aneuploidi disebabkan oleh terjadinya kesalahan dalam proses pemisahan kromosom pada fase meiosis I dan II^{8,18} Monosomi merupakan sebuah kelainan dimana hanya terdapat satu kromosom pada autosom sedangkan jika terdapat kelebihan kromosom disebut trisomi. Kromosom yang terkandung dalam trisomi memiliki kepadatan gen yang rendah. Trisomi dapat ditemukan pada sindrom down/trisomi 21 (gambar 2A).⁸



Gambar 2 Kelainan kromosom numerikal trisomi 21(A).Kelainan kromosom struktural 46,XY,del (9)(p22→pter) (B)⁸

Poliploidi merupakan etiologi kematian yang paling sering tampak pada kasus abortus spontan dan kasus bayi lahir dengan kematian yang mendadak.⁸ Poliploidi adalah kelebihan jumlah kromosom yang lebih dari sepasang pada semua kromosom. Poliploidi dapat berasal dari triploidi (69 kromosom) atau tetraploidi (92 kromosom). Triploidi lebih sering ditemukan dan berhubungan dengan kejadian abnormal sebelum atau selama proses pembuahan.^{8,17,18}

Aneuploidi dan sel diploid normal kadangkala terdapat bersamaan pada satu individu. Kondisi ini dikenal sebagai mosaikisme. Mosaikisme dapat berupa kelainan autosomal dan kelainan kromosom seks, namun yang tersering adalah berupa kelainan kromosom sex. Mosaikisme ditemukan sebanyak 0.2 % dari fetus sebelum dilahirkan,

1 % merupakan pasien dengan sindrom down, 10 % pasien dengan sindrom klinefelter, dan lebih dari 30 % berupa kelainan sindrom turner.⁸

Beberapa kelainan jumlah kromosom autosome yang prevalensinya tinggi antara lain adalah :

1. Trisomi 21

Pada trisomi 21 terdapat kromosom salinan 21 yang berlebih. Kejadian ini diduga akibat non-disjunction pada fase meiosis. Trisomi memiliki prevalensi yang paling tinggi yaitu sekitar 95 % kejadian, adapun translokasi 4%, dan mosaik 1%.^{16,17} Sindrom down merupakan yang terbanyak ditemukan pada anak retardasi mental.^{10,11} Sindrom down memegang peranan pada 25-30 % anak retardasi mental diseluruh dunia. Dengan angka kejadiannya mencapai 0.3%-3.4%.^{19,20}

2. Trisomi 13

Prognosis yang terjadi cukup buruk dengan angka kematian bayi yang tinggi pada minggu pertama kelahiran. Sekitar 10% kasus disebabkan oleh, unbalanced rearrangements, terutama translokasi robertsonian pada kasus sindrom Patau. Kelainan yang sering muncul adalah Holoprosensefali, hipertelorisme, aplasia kulit, mikrosefali, *microphthalmus*, celah bibir +/- palatum, pada anggota gerak terdapat kelebihan jumlah jari-jari (*polydactily*), penyakit jantung bawaan.^{16,17}

3. Trisomi 18

Trisomi 18 sering menampakkan kelainan berupa keterlambatan pertumbuhan dan mental, mikrosefali, mikrognatia, overlapping jari-jari, panggul sempit, kaki *rocker bottom*, polihidramnios, malformasi, aurikula letak rendah, penyakit jantung bawaan, *clenched hand*.^{16,17} angka kejadiannya kurang lebih 2 per 10.000 kelahiran.¹⁶

Beberapa kelainan jumlah kromosom sex yang prevalensinya tinggi antara lain adalah :

1. Sindrom Turner

Sindrom turner merupakan salah satu contoh monosomi pada kromosom X. sindrom turner dapat berupa sindrom turner klasik (45, X), mosaik (46, XX /46, X) maupun isokromosom X ataupun delesi sebagian dari lengan kromosom X.¹⁶ Insidensi sindrom Turner berkisar antara 1 dari 2500 hingga 1 dari 3000.^{21,22,23}

Manifestasi klinik yang sering muncul adalah pada bayi tampak kecil, kaki dan tangan bengkak karena edema limfe, pterygium colli (kelebihan kulit leher), batas rambut belakang rendah, pada dewasa bentuk badan pendek, dan amenorrhea karena ovarium yang sangat kecil.¹⁷

2. Sindrom klinefelter

Pada sindrom klinefelter terdapat penambahan kariotip pada kromosom X. Pada sebagian kasus didapatkan kelainan mosaik (46, XY/47, XXY). Pada beberapa kasus yang sangat jarang dapat juga ditemukan kelainan pada laki-laki berupa (48, XXXY atau 49, XXXXY). Angka kejadiannya kurang lebih 10 insiden per 10.000 kelahiran.¹⁶

Manifestasi klinis yang sering muncul adalah Jari-jari tangan yang menggembung (*puffy hand and feet*), selaput leher (*webbed neck*), dada seperti perisai (*shield chest*), dada lebar, perawakan tinggi, garis batas rambut letak rendah (*low hairline*), valgus pada cubitus, kelainan jantung, dan ginjal.^{16,17}

3. XXX females

Pada kelainan ini terjadi kesalahan pada meiosis I atau pada meiosis II. Kariotipe yang tampak adalah 47,XXX. Angka kejadiannya kurang lebih 10 insiden per 10.000 kelahiran.¹⁶ Manifestasi yang sering tampak adalah perawakan yang tinggi, fisik normal,

rata-rata IQ lebih rendah, gangguan perkembangan motorik dan bahasa, terkadang juga disertai gangguan menstruasi. Menopause dini.^{24,25}

4. XYY males

Adanya kelebihan dalam jumlah kromosom Y yang disebabkan kegagalan pada fase meiosis II dan bersifat paternal maupun *post-zygotic event*. Angka kejadiannya sekitar 10 insiden per 10.000 kelahiran.¹⁶ Mayoritas laki-laki dengan kariotip ini tidak mengalami kelainan klinis dan tidak terdiagnosis. Ukuran saat lahir normal. Pertumbuhan pada anak-anak umumnya terjadi percepatan, terjadi perawakan tinggi, tapi tidak ada manifestasi klinis yang lain selain adanya kejadian jerawat yang umumnya berat.^{24,26}

Gangguan tingkah laku meliputi hiperaktifitas, *distracibility*, dan impulsive. Angka perbuatan kriminalitas pada penderita sindrom ini 4 kali lipat lebih tinggi.²⁶

5. Sindrom fragil X

Disebut juga sindrom Martin bell. Secara sitogenik menampakan adanya fragil site pada ujung lengan kromosom X yang kemungkinan diturunkan secara X linked. Manifestasi yang sering terlihat adalah wajah memanjang, jidat lebar, bibir tebal, testis besar, retardasi mental.¹⁷ Sindroma Fragile X merupakan penyebab terbanyak kedua pada kasus retardasi mental setelah sindrom down dengan prevalensi kurang lebih 1:4000 pada anak laki-laki dan 1:6000 pada anak perempuan.¹⁶

b. Abnormalitas struktural

Penyusunan struktur kromosom mempengaruhi bentuk/morfologi kromosom. Morfologi kromosom bergantung pada lokasi sentromer atau perlekatan primer yang membagi kromosom menjadi lengan pendek 'p' dan lengan panjang 'q'. Kromosom metasentrik terbentuk saat kromosom berada ditengah-tengah antara lengan pendek kromosom dan lengan panjang kromosom (3i), sedangkan submetasentrik merupakan keadaan dimana sentromer terletak lebih berdekatan pada satu sisi lengan kromosom baik lengan pendek ataupun lengan panjang kromosom.⁸

Sentromer merupakan komponen penting dalam proses segregasi kromosom selama periode pembelahan sel. Sebelum terjadi proses pembelahan sel, terjadi proses replikasi DNA untuk memastikan setiap kromosom mengandung dua kromatin anak yang identik. Kromosom umumnya memiliki satu sentromer, dan bila terdapat dua sentromer disebut kromosom disentrik sedangkan kromosom asentrik tidak memiliki sentromer.⁸

Abnormalitas pada struktur kromosom dapat dibagi menjadi dua, yaitu *balanced* dan *unbalanced*. Disebut *balanced* jika tidak terjadi duplikasi material genetik atau kehilangan material kromosom. Struktur *unbalanced* adalah abnormalitas klinis yang disebabkan oleh duplikasi atau hilangnya material genetik atau bahkan disebabkan oleh keduanya. Beberapa contoh struktur *unbalanced* adalah delesi, duplikasi, dan isokromosom.¹⁵

Delesi adalah hilangnya material kromosom dari satu utas kromosom tunggal.^{25,27,28} Delesi dapat berupa delesi terminal dan delesi interstitial. Delesi terminal adalah putusnya lengan kromosom terminal disertai hilangnya material kromosom. Delesi dapat timbul berupa dua buah kerusakan pada kromosom yang sama dan dapat disertai dengan hilangnya material pada kromosom tersebut. Proses tersebut dikenal dengan delesi interstitial.²⁸ Delesi juga terjadi secara luas dan dapat juga bersifat mikrolelesi. Delesi yang bersifat luas dapat dilihat dengan mikroskop sedangkan mikrolelesi yang bersifat submikroskopik dapat diidentifikasi dengan menggunakan pemeriksaan *flourescent in situ hybridization* (FISH) dan pemeriksaan molekuler antara lain menggunakan analisis Multiplex Ligation Dependent-Probe Amplification (MLPA).¹⁷

Duplikasi adalah adanya dua salinan salah satu segmen kromosom pada satu kromosom.^{17,25,27,28} Duplikasi juga dapat terjadi akibat segregasi mitosis yang

abnormal pada proses translokasi atau persilangan pada saat inversi. Pada umumnya, proses duplikasi tidaklah lebih berbahaya dari proses delesi namun beberapa abnormalitas klinis dikaitkan dengan kesalahan pada proses duplikasi. Derajat kelainan diasosiasikan dengan ukuran segmen duplikasi.^{17,28}

Isokromosom adalah terjadinya delesi pada salah satu segmen lengan digantikan oleh duplikasi dari segmen lengan yang lain, sehingga biasanya lengan panjang atau lengan pendek menjadi identik.¹⁷ Isokromosom juga mungkin disebabkan oleh kegagalan dalam proses pembelahan sentromer saat meiosis II walaupun hal ini jarang terjadi. Faktor tersering terjadinya isokromosom berhubungan dengan lengan panjang X-kromosom dimana hal ini juga sering tampak pada penderita sindrom Turner.²⁸

Beberapa contoh kelainan struktur kromosom adalah :

1. Wolf-hirschhorn dan cri du chat syndrome

Pada sindrom Wolf-hirschhorn dan cri du chat terjadi delesi pada segmen lengan pendek kromosom 4 dan 5. Namun, pada Wolf-hirschhorn disertai adanya hubungan yang buruk antar fenotip dan materi kromosom.¹⁶

2. Prader Willi syndrome dan Angelman syndrome

Merupakan kelainan kromosom akibat mikrodelsi pada kromosom 15q11-13. Kedua sindrom ini terjadi akibat gen dari lokus yang sama baik dari ibu atau ayah memberikan ekspresi gen yang berbeda. Jika pada Prader Willi delesi bersifat paternal, pada Angelman bersifat maternal.^{16,17}

c. Kelainan Kromosom Mosaik

Merupakan kelainan kromosom yang sering terjadi akibat inaktivasi X yang menurunkan dua turunan yang berbeda pada sel somatik wanita. Secara lebih menyeluruh mutasi yang timbul dalam sel-sel tunggal baik pada kehidupan prenatal

maupun postnatal akan menimbulkan penggandaan sel yang secara genetik berlainan dengan zigot asli.^{29,30}

2.2 Anomali Kongenital Multipel

2.2.1 Definisi Anomali Kongenital Multipel

Anomali kongenital multipel kelainan struktur atau fungsi pada dua atau lebih sistem organ yang terjadi sejak dalam kandungan dan muncul saat lahir. Kelainan ini biasanya bersifat struktural dan dapat muncul sejak saat konsepsi (misalnya Sindrom Down), namun sebagian besar muncul pada periode embrionik (sampai akhir minggu ke-7 masa kehamilan), atau pada periode awal fetus (minggu ke-8 hingga 9).^{1,2,3,31}

2.2.2 Klasifikasi Anomali Kongenital

a. Menurut Gejala Klinis

Asosiasi

Asosiasi adalah kombinasi kelainan kongenital yang sering terjadi bersamaan. Istilah asosiasi untuk menekankan kurangnya keseragaman dalam gejala klinik antara satu kasus dengan kasus yang lain. Sebagai contoh “Asosiasi VACTERL” (*vertebral anomalies, anal atresia, cardiac malformation, tracheoesophageal fistula, renal anomalies, limbs defects*).¹⁶ Sebagian besar anak dengan diagnosis ini tidak mempunyai keseluruhan anomali tersebut, tetapi lebih sering mempunyai variasi dari kelainan di atas.^{16,24}

Sekuensial

Sekuensial adalah suatu pola dari kelainan multipel dimana kelainan utamanya diketahui. Sebagai contoh, pada “Potter Sequence” kelainan utamanya adalah aplasia ginjal. Tidak adanya produksi urin mengakibatkan jumlah cairan amnion setelah kehamilan pertengahan akan berkurang dan menyebabkan tekanan intrauterine dan

akan menimbulkan deformitas seperti tungkai bengkok dan kontraktur pada sendi serta menekan wajah (*Potter Facies*).^{16,24,31} Oligoamnion juga berefek pada pematangan paru sehingga pematangan paru terhambat. Oleh sebab itu bayi baru lahir dengan “*Potter Sequence*” biasanya lebih banyak meninggal karena distress respirasi dibandingkan karena gagal ginjal.^{16,24}

Kompleks

Istilah ini menggambarkan adanya pengaruh berbahaya yang mengenai bagian utama dari suatu regio perkembangan embrio, yang mengakibatkan kelainan pada berbagai struktur berdekatan yang mungkin sangat berbeda asal embriologinya tetapi mempunyai letak yang sama pada titik tertentu saat perkembangan embrio. Beberapa kompleks disebabkan oleh kelainan vaskuler. Penyimpangan pembentukan pembuluh darah pada saat embriogenesis awal, dapat menyebabkan kelainan pembentukan struktur yang diperdarahi oleh pembuluh darah tersebut. Sebagai contoh, absennya sebuah arteri secara total dapat menyebabkan tidak terbentuknya sebagian atau seluruh tungkai yang sedang berkembang. Penyimpangan arteri pada masa embrio mungkin akan mengakibatkan hipoplasia dari tulang dan otot yang diperdarahinya. Contoh dari kompleks, termasuk *hemifacial microsomia*, *sacral agenesis*, *sirenomelia*, *Poland Anomaly*, dan *Moebius Syndrome*.^{16,24,31}

Sindrom

Kelainan kongenital dapat timbul secara tunggal (*single*), atau dalam kombinasi tertentu. Bila kombinasi tertentu dari berbagai kelainan ini terjadi berulang-ulang dalam pola yang tetap, pola ini disebut dengan sindrom. Pada pengertian yang lebih sempit, sindrom bukanlah suatu diagnosis, tetapi hanya sebuah label yang tepat. Apabila penyebab dari suatu sindrom diketahui, sebaiknya dinyatakan dengan nama yang lebih pasti, seperti “*Hurler syndrome*” menjadi

“*Mucopolysaccharidosis type I*”. Sampai tahun 1992 dikenal lebih dari 1.000 sindrom dan hampir 100 diantaranya merupakan kelainan kongenital kromosom. Sedangkan 50% kelainan kongenital multipel belum dapat digolongkan ke dalam sindrom tertentu.^{16,31}

b. Menurut Berat Ringannya

Kelainan mayor

Kelainan mayor adalah kelainan yang memerlukan tindakan medis segera demi mempertahankan kelangsungan hidup penderitanya.¹⁶

Kelainan minor

Kelainan minor adalah kelainan yang tidak memerlukan tindakan medis.¹⁶

2.2.3 Faktor Risiko Anomali Kongenital Multipel

Walaupun sebanyak 50% kasus anomali kongenital multipel tidak diketahui penyebab pastinya, terdapat beberapa faktor risiko yang berkaitan dengan kelainan ini.

a. Faktor Sosioekonomi

Meskipun faktor ini bukan determinan langsung, anomali kongenital multipel ditemukan lebih sering pada keluarga dengan tingkat sosioekonomi yang kurang. Diperkirakan bahwa 94% anomali kongenital berat muncul pada negara-negara dengan kekuatan ekonomi menengah ke bawah dimana para ibu sangat rentan untuk mengalami malnutrisi akibat kekurangan zat makro dan mikro dan lebih rentan untuk terpapar agen atau faktor yang memicu gangguan perkembangan prenatal, seperti infeksi dan alcohol. Usia ibu yang sudah lanjut juga meningkatkan risiko terjadinya kelainan kromosom seperti sindrom Down.^{32,33}

b. Faktor Genetik

Faktor keturunan meningkatkan prevalensi anomali kongenital multipel yang jarang ditemukan dan meningkatkan risiko kematian sebesar 2 kali lipat pada

neonatus dan anak-anak, gangguan intelegensi, dan kelainan lahir yang serius. Perkawinan sedarah merupakan faktor resiko tinggi terjadinya anomali kongenital multipel.^{32,34,35}

c. Infeksi

Infeksi pada ibu seperti sifilis dan rubella merupakan penyebab signifikan dari kelainan kongenital multipel pada penduduk di negara dengan status ekonomi menengah ke bawah.³²

d. Status Nutrisi Ibu

Defisiensi iodine, folat, obesitas, atau diabetes mellitus dikaitkan dengan beberapa kelainan kongenital multipel. Sebagai contoh, ibu dengan defisiensi asam folat meningkatkan risiko melahirkan bayi dengan defek tuba neural.³²

e. Faktor Lingkungan

Ibu hamil yang terpapar pestisida, obat-obatan, alcohol, tembakau, dan zat psikoaktif lainnya, beberapa zat kimia, vitamin A dosis tinggi pada masa awal kehamilan meningkatkan risiko lahirnya bayi dengan anomali kongenital multipel. Paparan radiasi, bekerja dekat dengan lokasi pembuangan limbah atau kawasan pertambangan juga berperan dalam hal ini.^{4,32,36}

2.2.4 Patogenesis terjadinya Anomali Kongenital Multipel

Proses terjadinya anomali kongenital multipel dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, yakni malformasi, deformasi, disrupsi, dan dysplasia.^{24,37}

a. Malformasi

Malformasi kongenital adalah suatu kelainan muncul akibat adanya kegagalan atau ketidaksempurnaan pada proses embriogenesis. Perkembangan suatu struktur jaringan atau organ tersebut terhambat atau menyimpang sehingga menimbulkan

suatu kelainan struktur yang permanen.³⁷ Contoh kelainan kongenital yang terbentuk akibat proses malformasi adalah celah bibir dan palatum, stenosis pylorus, defek tube neural, spina bifida, dan defek septum jantung.³⁸

b. Deformasi

Deformasi didefinisikan sebagai kelainan morfologi bagian tubuh yang disebabkan oleh faktor mekanik dimana sebelumnya pembentukan normal sudah terjadi, misalnya kaki yang bengkok atau mikrognatia.³⁷ Beberapa kondisi yang dapat memicu timbulnya kelainan ini adalah kondisi-kondisi yang dapat menimbulkan peningkatan tekanan mekanis pada janin, seperti panggul sempit, primigravida, kehamilan kembar, dan kelainan uterus seperti uterus bikornus.³²

c. Disrupsi

Disrupsi adalah kelainan yang disebabkan oleh faktor ekstrinsik pada jaringan atau organ yang normal. Tidak seperti deformasi, faktor-faktor yang menyebabkan disrupsi tidak hanya terbatas pada tekanan mekanik tapi juga oleh iskemia, perdarahan atau perlekatan. Contoh kelainan ini adalah strangulasi helaian amnion pada anggota gerak, kepala, atau muka.³⁹

d. Displasia

Displasia kelainan struktur akibat penyusunan atau organisasi sel yang abnormal pada jaringan. Kelainan ini sebagian besar diakibatkan oleh mutasi gen, namun beberapa disebabkan juga oleh gangguan proses biokimia. Dibandingkan dengan ketiga mekanisme yang sudah dijabarkan sebelumnya, dysplasia memberikan efek yang lebih buruk dan permanen. Contoh anomali kongenital yang terbentuk akibat proses dysplasia adalah akondroplasia, yang kelainannya terletak pada gen

yang mengkode reseptor *fibroblast growth factor 3* yang menghasilkan kelainan pembentukan kartilago.^{39,40}

2.2.5 Diagnosis Anomali Kongenital Multipel

a. Penelaahan Prenatal

Riwayat ibu: usia kehamilan, penyakit ibu seperti epilepsi, diabetes melitus, varisela, kontak dengan obat-obatan tertentu seperti alkohol, obat anti-epilepsi, kokain, dietilstilbisterol, obat antikoagulan warfarin, serta radiasi.^{1,16}

b. Riwayat Persalinan

Posisi anak dalam rahim, cara lahir, lahir mati, abortus, status kesehatan neonatus.^{1,16,41}

c. Riwayat Keluarga

Adanya kelainan kongenital yang sama, kelainan kongenital yang lainnya, kematian bayi yang tidak bisa diterangkan penyebabnya, serta retardasi mental.^{1,16,41}

d. Pemeriksaan Fisik

Mulai dari pengukuran sampai mencari anomali baik defek mayor maupun minor. Biasanya bila ditemukan dua kelainan minor, sepuluh persen disertai kelainan mayor. Sedangkan bila ditemukan tiga kelainan minor, delapan puluh lima persen disertai dengan kelainan mayor.¹⁶

e. Pemeriksaan Penunjang

Sitogenetik (kelainan kromosom), analisis DNA, ultrasonografi, organ dalam, ekokardiografi, radiografi, serta serologi TORCH. Pemeriksaan yang teliti terhadap pemeriksaan fisis dan riwayat ibu serta keluarga kemudian ditunjang dengan melakukan pemotretan terhadap bayi dengan kelainan kongenital multipel adalah

merupakan hal yang sangat penting dibanding dengan pemeriksaan penunjang laboratorium¹⁶.

2.3 Abnormalitas Segregasi dan Meiosis pada Abnormalitas Kromosom

Pada proses meiosis sering terjadi kesalahan terutama dalam proses gametogenesis. Dalam proses meiosis terjadi reduksi jumlah kromosom pada sel punca gonad dari kondisi diploid ($2n=46$) menjadi haploid pada gamet ($n=23$).¹⁷

Abnormalitas kromosom dapat muncul pada proses proses *disjunction*, yaitu pada kondisi *nondisjunction* dan malsegregasi.⁴¹ *Disjunction* merupakan segregasi normal pada kromosom homolog saat proses pembelahan mitosis dan meiosis. Pada kondisi *Nondisjunction* terjadi abnormalitas segregasi kromosom dimana kromosom hanya tertarik ke salah satu kutub.^{23,27} *Nondisjunction* dapat terjadi pada proses meiosis 1 dan II. *Nondisjunction* merupakan penyebab terbanyak munculnya aneuploidi.⁴²

Kelainan struktur kromosom terjadi ketika kerusakan tidak dapat diperbaiki secara benar atau terjadi proses rekombinasi yang salah antara kromosom yang nonhomolog pada tahapan meiosis. Delesi, duplikasi, dan translokasi dapat terjadi akibat gangguan padatahap *crossing over*.⁴³