

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

#### TINJAUAN PUSTAKA

##### 2.1 Anomali Kongenital

###### 2.1.1 Pengertian Anomali Kongenital

Anomali kongenital didefinisikan sebagai kelainan struktural dan fungsional (termasuk juga kelainan metabolik) yang ada saat lahir dan berbeda dari normalnya. Pada *International statistical classification of disease and related health problems, tenth revision* (ICD-10) kelainan kongenital masuk dalam bagian XVII sebagai: malformasi kongenital, deformasi dan abnormalitas kromosom. Anomali ini dibagi menjadi anomali mayor yang mana membutuhkan intervensi medis dan anomali minor yang tidak berarti signifikan baik secara medis maupun komestik.<sup>1,7</sup>

Berikut daftar yang termasuk anomali kongenital mayor eksternal:<sup>3</sup>

- *Anencephaly*
- *Cleft lip*
- *Cleft palate*
- *Cleft palate with cleft lip*
- *Craniorachischisis*
- *Encephalocele*
- *Exomphalos/omphalocele*
- *Gastroschisis*
- *Hypospadias*
- *Iniencephaly*
- *Reduction defects of upper and lower limbs*
- *Spina bifida*
- *Talipes equinovarus/clubfoot*

Sedangkan yang termasuk anomali kongenital minor eksternal adalah: <sup>3</sup>

- *Absent nails*
- *Accessory tragus*
- *Anterior anus (ectopic anus)*
- *Auricular tag or pit Bifid uvula or cleft uvula*
- *Branchial tag or pit Camptodactyly*
- *Cup ear*
- *Cutis aplasia (if large, this is a major anomaly)*
- *Ear lobe crease*
- *Ear lobe notch*
- *Ear pit or tag Extra nipples (supernumerary nipples)*
- *Facial asymmetry*
- *Hydrocele*
- *Hypoplastic fingernails*
- *Hypoplastic toenails*
- *Iris coloboma*
- *Lop ear*
- *Micrognathia*
- *Natal teeth*
- *Overlapping digits*
- *Plagiocephaly*
- *Polydactyly type B tag, involves hand and foot*
- *Polydactyly type B, of fingers, postaxial*
- *Polydactyly type B, of toes, postaxial*
- *Preauricular appendage, tag or lobule*
- *Redundant neck folds*
- *Rocker-bottom feet*
- *Single crease, fifth finger*
- *Single transverse palmar crease*
- *Single umbilical artery*
- *Small penis (unless documented as micropenis)*
- *Syndactyly involving second and third toes*
- *Tongue-tie (ankyloglossia)*
- *Umbilical hernia*
- *Undescended testicle, bilateral*
- *Undescended testicle, unilateral*
- *Webbed neck (pterygium colli)*

Selain dari anomali kongenital eksternal, terdapat juga anomali kongenital internal seperti *congenital heart defects*, *intestinal malrotation* dan *unilateral kidney agenesis* yang mana untuk mendiagnosisnya membutuhkan prosedur dan pemeriksaan khusus seperti pemeriksaan pencitraan/radiologi.<sup>3</sup>

### **2.1.2 Klasifikasi Anomali Kongenital Berdasarkan Derajatnya**

#### 1) Letal

Dikatakan letal jika kelainan kongenital menyebabkan bayi lahir mati atau kematian bayi atau juga terputusnya kehamilan setelah terdiagnosis anomali kongenital disaat prenatal. Kejadian letal ini ditemukan pada lebih dari 50% kasus. Contoh dari anomali ini adalah *anencephalus* dan sindroma hipoplastik jantung kiri.

#### 2) Berat

Dikatakan berat jika kelainan dapat menyebabkan kecacatan atau kematian jika tidak dilakukan penanganan medis. Contoh yang termasuk kelainan ini adalah bibir sumbing dan stenosis pilorus kongenital.

#### 3) Ringan

Dikatakan ringan jika prognosis kehidupan pada kelainan ini adalah baik tetapi tetap dibutuhkan penanganan medis. Contoh yang termasuk dalam kelainan ini adalah dislokasi tulang *hip* dan *undescendend testis*.

Dalam beberapa hal kelainan letal dan berat dapat diklasifikasikan sebagai kelainan mayor. Sedangkan kelainan minor atau variasi morfologi adalah anomali yang tidak menyebabkan dampak medis atau kosmetik yang serius.<sup>2</sup>

### 2.1.3 Klasifikasi Anomali Kongenital Berdasarkan Etiologi

Anomali kongenital dapat disebabkan oleh banyak hal seperti defek gen tunggal, kelainan kromosom, keturunan multifaktorial, teratogen lingkungan dan defisiensi mikronutrien. Infeksi pada maternal seperti sifilis dan rubella merupakan penyebab kelainan kongenital yang signifikan di negara berkembang dengan ekonomi menengah ke bawah. Penyakit pada maternal seperti diabetes mellitus, defisiensi asam folat dan iodin, paparan rokok, zat kimia berbahaya, radiasi, konsumsi alkohol, dan berbagai faktor lain juga dapat mempengaruhi kejadian anomali kongenital.<sup>7</sup>

Secara umum penyebab kelainan kongenital dapat diklasifikasikan menjadi:

#### 1) Genetik

Yang termasuk kelainan genetik adalah aberasi kromosom (contoh: sindrom Down) dan defek gen tunggal mendelian (contoh: *achondroplasia*). Kelainan genetik menyumbang sekitar 25% dari seluruh kelainan kongenital. Dua kondisi yang berpengaruh besar terhadap prevalensi kelainan kongenital akibat genetik yaitu usia melahirkan lebih dari 35 tahun dan pernikahan sedarah (*consanguineous*

*marriages*). Sedangkan dua penyebab kelainan genetik yang paling banyak menyebabkan anomali kongenital adalah abnormalitas kromosom dan defek gen tunggal. Defek gen tunggal dapat diturunkan dari orang tua atau bisa juga terjadi karena mutasi sporadis (baru). Mutasi gen tunggal lebih berasosiasi dengan jenis anomali kongenital multipel dibanding yang anomali kongenital tunggal.

## 2) Lingkungan

Kelainan kongenital karena faktor lingkungan meliputi infeksi (contoh: rubella), penyakit maternal (contoh: diabetes mellitus atau demam tinggi), zat teratogenik, merokok, alkohol, dan polutan. Kelainan kongenital karena faktor etiologi lingkungan menyumbang sekitar 15% dari total kelainan kongenital.

## 3) Kompleks/multifaktorial

Yang dimaksud kelainan kongenital kompleks adalah kelainan kongenital yang disebabkan oleh interaksi genetik-lingkungan atau dapat diartikan kelainan kongenital akibat dari predisposisi genetik yang dipicu oleh lingkungan sebagai faktor risiko. Sebagian besar kelainan kongenital (sekitar 60%) disebabkan oleh etiologi jenis ini.<sup>2</sup>

### **2.1.4 Klasifikasi Anomali Kongenital Berdasarkan Mekanisme Perkembangannya**

#### 1) Malformasi

Malformasi adalah suatu defek struktural dari suatu organ, bagian dari suatu organ, ataupun daerah yang lebih luas pada tubuh yang

terjadi pada saat proses organogenesis (proses pembentukan awal suatu struktur organ, sebagian besar organogenesis terjadi pada 8 minggu awal setelah fertilisasi) sebagai akibat dari kelainan intrinsik dari suatu proses perkembangan janin.

Meskipun biasanya istilah “malformasi” sering digunakan pada anomali kongenital, sebenarnya hal tersebut kurang tepat karena anomali kongenital bukan hanya terjadi karena proses malformasi saja.

## 2) Disrupsi

Disrupsi adalah suatu defek struktural dari suatu organ, bagian dari suatu organ, ataupun daerah yang lebih luas pada tubuh akibat dari proses perusakan ekstrinsik, atau gangguan pada suatu proses perkembangan yang pada dasarnya normal. Contoh dari defek karena disrupsi adalah *amniotic band complex* dan *Moebius sequence*.

## 3) Displasia

Displasia merujuk pada abnormalitas histogenesis atau formasi dari suatu jaringan yang biasanya terjadi pada jaringan kulit, otak, dan tulang. Displasia bisa terlokalisasi (contoh: tahi lalat/nevus) atau menyebar (contoh : akondroplasia, neurofibromatosis). Terdapat 4 kriteria mayor dari displasia secara histopatologi:

- Anisositosis (sel-sel yang tidak sama ukurannya)
- Poikilositosis (sel-sel dengan bentuk abnormal)
- Hiperkromatisasi (pigmentasi sel yang berlebihan)

- Adanya gambaran mitotik (sel-sel yang sedang mengalami pembelahan dalam jumlah yang tidak semestinya)

#### 4) Deformasi

Deformasi merupakan abnormalitas dari bentuk atau posisi dari suatu bagian tubuh yang terjadi akibat dari proses mekanik setelah proses awal perkembangan janin. Contoh dari kelainan karena proses deformasi adalah oligohidroamnion (cairan amnion yang sedikit) yang dapat mengakibatkan *Potter sequence*.<sup>3,12</sup>

### 2.1.5 Klasifikasi Anomali Kongenital Berdasarkan Manifestasi Klinis saat Kelahiran

#### 1) Tunggal/*Isolated*

Sebagian besar anomali kongenital mayor (sekitar 75%) adalah dalam bentuk tunggal, yang berarti hanya terdapat satu anomali kongenital mayor, akan tetapi biasanya disertai anomali kongenital minor yang lain.

#### 2) Sekuens

Sekuens adalah bentuk dari hubungan anomali-anomali yang ada diketahui atau diduga merupakan turunan berantai dari suatu anomali primer baik berupa malformasi, disrupsi, ataupun deformasi. Contoh dari anomali jenis ini adalah "*Robin sequence*" yang mana berawal dari kelainan primer *micrognathia* yang berakibat pada

perubahan posisi dari lidah ke posterior dan mengganggu pembentukan palatum sehingga mengakibatkan terbelahnya palatum (*cleft palate*).

### 3) Sindrom

Sindrom adalah suatu anomali multipel yang mana secara patogenesis memiliki hubungan dan bukan merupakan suatu *sequence*. Kelainan ini disebabkan oleh penyebab tunggal baik genetik, lingkungan, ataupun interaksi genetik-lingkungan. Contoh dari anomali kongenital sindrom adalah “Sindrom Down” yang disebabkan kelainan kromosom trisomi 21.

### 4) Anomali Kongenital Multipel (MCA)

Disebut anomali kongenital multipel yaitu ketika terdapat dua atau lebih anomali kongenital mayor yang tidak saling berhubungan. Lain halnya dengan sindrom ataupun sekuens yang mana anomali-anomali yang ada merupakan hasil dari proses yang berhubungan.

### 5) Asosisasi

Asosisasi merupakan bentuk kelainan kongenital multipel yang lebih tinggi randomnya dari MCA dan bukan merupakan suatu sekuens ataupun sindrom. Contohnya adalah asosiasi VACTERL (Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheo-oEsophageal fistula, Renal dan *Limb defect*). Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran dapat diketahui beberapa asosiasi ternyata termasuk suatu sindrom karena etiologinya sudah diketahui seperti asosiasi CHARGE (*Coloboma of the eye, Heart defects, Atresia of the choanae,*



*Retardation of growth and/or development, Genital and/or urinary abnormalities, and Ear abnormalities and deafness*) yang mana disebabkan oleh mutasi dari gen CHD7 sehingga dikategorikan sebagai suatu sindrom.<sup>3</sup>

## 2.2 Deteksi

Deteksi dari kelainan kongenital dapat dilakukan baik sebelum kehamilan (*preconception*), saat kehamilan (*periconception*), ataupun setelah melahirkan (*neonatal*). Pemeriksaan yang dilakukan dapat berupa pemeriksaan fisik, genetik, dan konseling.

### 1) Pemeriksaan sebelum kehamilan (*preconception screening*)

Pemeriksaan ini berguna untuk mengidentifikasi apakah terdapat risiko untuk penyakit tertentu atau risiko penularan penyakit dari ibu ke janin. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan riwayat keluarga dan kemungkinan penyakit karier. Pemeriksaan ini berguna terutama pada daerah dimana masih banyak terdapat pernikahan sedarah.

### 2) Pemeriksaan saat kehamilan (*periconception screening*)

Pada saat ini dapat dilakukan pemeriksaan yang berkaitan dengan faktor risiko terhadap kehamilan seperti umur ibu, konsumsi alkohol, merokok, atau penggunaan obat-obatan psikoaktif. Pemeriksaan USG juga dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya sindrom Down pada trimester awal dan anomali kongenital berat lainnya pada trimester kedua. Sebagai tes tambahan dapat dilakukan

amniocentesis untuk mendeteksi adanya *neural tube defect* dan abnormalitas kromosom saat trimester pertama dan kedua.

### 3) Pemeriksaan neonatal

Pada neonatal dapat dilakukan pemeriksaan klinis dan deteksi kelainan pada darah, metabolisme dan produksi hormon. Pemeriksaan ketulian dan kelainan jantung juga dapat dilakukan sebagai deteksi awal dari anomali kongenital sehingga dapat dilakukan upaya penanganan yang cepat untuk mencegah komplikasi yang lebih lanjut.<sup>7</sup>

#### 2.2.1 Pendekatan Dismorfologi

Dismorfologi berasal dari bahasa Yunani, yaitu *dys* yang berarti abnormal dan *morph* yang berarti bentuk serta *logos* yang berarti ilmu. Dismorfologi merupakan cabang dari ilmu genetika klinis yang mempelajari tentang malformasi yang terjadi karena proses embriogenesis yang abnormal. Mengenali pola dari anomali kongenital multipel akan membuka jalan untuk melakukan intervensi tentang waktu, mekanisme dan etiologi perkembangan struktur yang abnormal. Mendiagnosis secara akurat pada anak dengan tanda-tanda dismorfik sangat penting terutama bagi keluarga pasien, karena keluarga menjadi tahu kondisi si pasien secara utuh dan memberikan ruang bagi keluarga untuk berinteraksi dengan pasien.

Pendekatan dismorfologi menggunakan pendekatan yang tidak jauh berbeda dengan pendekatan ilmu medis lainnya. Riwayat keluarga, pohon keluarga dalam tiga generasi, riwayat kehamilan dan kelahiran perlu

ditanyakan secara mendetail kepada keluarga. Riwayat pertumbuhan dan perkembangan anak juga perlu dicatat.

Pemeriksaan fisik yang dilakukan dalam mendeteksi dismorfologi harus meliputi seluruh tubuh. Tidak hanya memperhatikan anomali mayor tetapi juga turut mempertimbangkan anomali minor secara detail. Apabila memungkinkan, pemeriksaan fisik yang subjektif tadi dapat dibantu dengan menggunakan alat pengukur dan pencitraan.

Selain dari aspek klinis, studi dismorfologi juga berkontribusi banyak dalam hal mempelajari aspek genetik dalam perkembangan manusia. Mempelajari suatu sindrom dengan ciri khas spesifik akan mengarahkan pada gen-gen penyebabnya dan mencari tahu bagaimana sebenarnya gen tersebut berperan dalam proses embriogenesis yang normal.<sup>13,14</sup>

### **2.2.2 Pendekatan Sitogenetika**

Sitogenetika adalah ilmu yang mempelajari tentang analisis jumlah dan struktur dari kromosom yang apabila terdapat kelainan dapat menyebabkan masalah pada pertumbuhan, perkembangan dan fungsi tubuh. Abnormalitas kromosom dapat terjadi saat pembentukan sperma dan ovum, saat perkembangan janin, ataupun setelah kelahiran. Perubahan struktur kromosom dapat menyebabkan kerusakan pada gen sehingga protein-protein yang dibentuk berdasarkan formasi gen tersebut menjadi tidak sesuai. Perubahan struktural kromosom ini dapat menyebabkan kelainan

kongenital, sindrom bahkan kanker. Tetapi bisa juga perubahan kromosom ini tidak menimbulkan gejala klinis apapun.<sup>15</sup>

Abnormalitas kromosom ditemukan sekitar 1-2% pada kelahiran bayi hidup, 5% pada kelahiran bayi mati dan sekitar 50% pada kematian janin di trimester pertama kehamilan. Abnormalitas kromosom sering juga ditemukan pada seseorang yang mengalami retardasi mental dan memiliki peran terhadap perkembangan neoplasia.<sup>16</sup>

### 1) Analisis Kromosom

Studi sitogenetika biasanya dilakukan pada limfosit darah perifer, walaupun terkadang kultur fibroblas bisa juga digunakan. Untuk pemeriksaan kromosom prenatal dapat diambil dari sel yang didapat dari amnion, jaringan *chorionic villus*, cairan darah janin, dan dalam kasus diagnosis pre-implantasi dapat dilakukan dengan analisis blastomer.<sup>16</sup>

Terdapat beberapa jenis pemeriksaan sitogenetika, yaitu pemeriksaan sitogenetika pada penyakit/gangguan genetik, sitogenetika pada keganasan darah dan sitogenetika untuk diagnosis prenatal. Pemeriksaan sitogenetika pada penyakit/gangguan genetik digunakan untuk mendeteksi adanya kelainan jumlah kromosom pada sel limfosit dari darah tepi, sampel yang digunakan adalah darah tepi vena berheparin.<sup>17</sup>

Anomali kromosom merupakan abnormalitas kromosom baik dalam hal jumlah maupun struktur dari kromosom yang terjadi karena adanya kesalahan pada saat pembelahan sel. Terdapat 2 bentuk pembelahan sel

yaitu mitosis dan meiosis. Mitosis terjadi pada sebagian besar sel-sel tipe somatik, sedangkan meiosis hanya terjadi pada sel-sel germinativum.

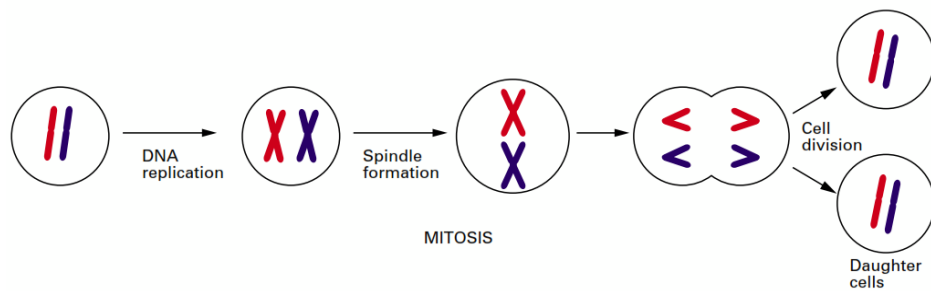
Pada pembelahan mitosis akan terbentuk 2 anakan sel yang identik secara genetik dengan sel induk. Duplikasi DNA sudah terjadi saat interfase pada fase S dari siklus sel (sintesis DNA). Sehingga pada awal terjadinya mitosis sudah terdapat 2 kopian DNA ganda (*double helix*) yang bersatu pada sentromer sehingga disebut *sister chromatids*. Pembelahan mitosis dibagi menjadi 4 fase yaitu profase, metafase, anafase, dan telofase. Fase profase ditandai dengan kondensasi *deoxyribonucleic acid* (DNA). Selain itu pada fase ini membran nukleus dan nukleolus menghilang dan terbentuk benang spindel. Pada metafase kromosom akan benar-benar sangat terlihat sebagai suatu struktur berbentuk seperti “X” dimana kromosom terletak pada tengah sel dan benang spindel menghubungkan setiap sentromer kromosom dengan sentriol yang terdapat pada 2 ujung sel yang akan bermitosis. Pada anafase, kromosom mulai terbelah sesuai aksis longitudinalnya menjadi 2 kromatid kembar yang setiap kromatid akan bermigrasi ke ujung sel secara berlawanan. Sedangkan pada telofase ditandai dengan terbentuknya 2 membran nukleus dan nukleolus, duplikasi sentriol, dan sitoplasma akan terbelah sehingga pada akhirnya akan terbentuk 2 sel anakan kembar.

Meiosis dimulai ketika terbentuknya oosit disaat seorang anak perempuan masih dalam kondisi janin dan akan selesai beberapa tahun

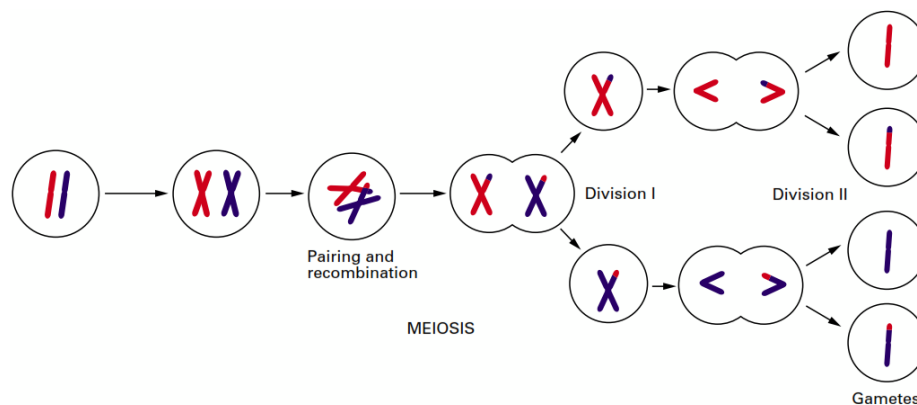
sampai dekade setelahnya. Sedangkan pada anak laki-laki meiosis dimulai ketika anak menginjak usia remaja (pubertas) dan selesai dalam beberapa hari kemudian. Meiosis didahului oleh replikasi DNA sehingga sebelum proses pembelahan terjadi sudah terbentuk 46 kromosom yang masing-masing terdiri dari sepasang kromatid. Pada meiosis, sel diploid ( $2n=46$  kromosom) membelah menjadi sel haploid ( $n=23$  kromosom).

Pembelahan meiosis terbagi menjadi 2 tahap, yaitu meiosis 1 dan meiosis 2. Pada meiosis 1, setiap dari kromosom homolog berpasangan dan terjadi rekombinasi genetik yaitu pertukaran antara 2 rantai DNA (*crossing over*). Rekombinasi genetik ini mengakibatkan terjadinya diversitas genetik pada setiap individu. Setiap sel anakan menerima 1 buah dari setiap pasang kromosom homolog yang berjumlah 23 pasang. Pada proses oogenesis 1, salah satu sel anakan menerima lebih banyak sitoplasma dari sel induk sehingga menjadi sel telur sedangkan sel anakan yang lebih kecil menjadi badan polar I. Pada meiosis 2 prosesnya hampir sama dengan pembelahan mitosis tetapi tanpa didahului oleh replikasi DNA yang mana 23 kromosom tadi membelah menjadi 2 sel anakan yang terdiri masing-masing dari 23 kromatid. Sehingga dalam proses akhir meiosis pada individu jantan dihasilkan 4 spermatogonia, sedangkan pada individu perempuan dihasilkan 1 sel telur dan 1 badan polar II yang mana masing-masing terdiri dari 23 kromosom haploid. Dalam meiosis ini terjadi pengurangan jumlah kromosom dari kromosom diploid ( $2n=46$  kromosom) menjadi kromosom

haploid ( $n=23$  kromosom) yang kemudian saat proses fertilisasi akan terjadi rekombinasi genetik dan menjadi kromosom diploid kembali.



Gambar 1. Proses Mitosis <sup>14</sup>



Gambar 2. Proses Meiosis <sup>14</sup>

Pada individu dengan kelainan genetik, biasanya kesalahan terjadi pada proses pembelahan, baik mitosis maupun meiosis sehingga terjadi abnormalitas pada jumlah kromosom. Ada 2 proses utama yang menyebabkan kelainan genetik yaitu *nondisjunction* dan *anaphase lag*. Pada proses *nondisjunction*, 2 kromosom gagal berpisah saat pembelahan sehingga terjadi kelebihan kromosom pada salah satu sel anakan sedangkan

sel anakan yang satunya terjadi kekurangan kromosom. Sedangkan pada proses *anaphase lag* terjadi kehilangan kromosom atau kromatid saat mitosis karena kegagalan pada proses anafase.<sup>16</sup>

## 2) Jenis Kelainan Kromosom

Secara umum kelainan kromosom dibagi menjadi kelainan jumlah dan struktur.

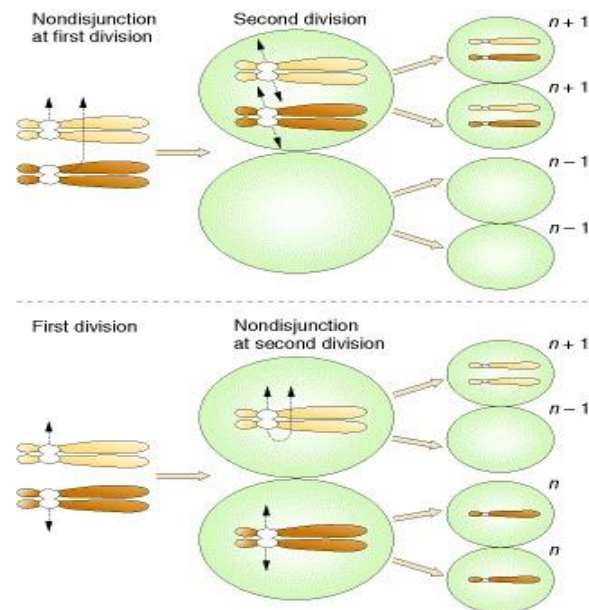
### a. Kelainan Jumlah Kromosom

#### 1) Aneuploidi

Aneuploidi merupakan jenis dari mutasi kromosom dimana terdapat kelainan dalam jumlah kromosom baik berlebih atau kurang. Kebanyakan dari kejadian aneuploidi ini adalah karena adanya pembelahan yang tidak sempurna dari sel (*non-disjunction*), baik mitosis maupun meiosis. Contoh dari aneuploidi yaitu monosomi ( $2n-1$ ) yang berarti terdapat kekurangan satu kromosom yang seharusnya terdapat 2 kopian kromosom (diploid), trisomi ( $2n+1$ ), dan nullisomi ( $2n-2$ ).

Contoh dari kelainan monosomi adalah sindrom Turner yang hanya memiliki satu kromosom seks X ( $45,X$ ). Sedangkan pada sindrom Down yang terjadi adalah trisomi dari kromosom 21 sehingga terdapat 3 kopi pada kromosom 21 ( $47$  kromosom).<sup>18</sup>





Gambar 3. Proses *Non-disjunction* <sup>18</sup>

## 2) Poliploidi

Poliploidi merupakan tipe abnormalitas kromosom dimana terjadi kelebihan jumlah set kromosom. Pada manusia normal terdapat 2 set kromosom atau diploid ( $2n$ ) yang terdiri dari 46 kromosom yang saling berpasangan ditambah dengan kromosom seks. Pada poliploidi terdapat penggandaan set kromosom menjadi  $3n$  ataupun  $4n$ .

Poliploidi ini biasanya sangat jarang terjadi pada anomali kongenital, kecuali tipe mosaik dimana terdapat 2 atau lebih tipe genetik sel pada satu individu. Poliploidi biasanya menjadi penyebab dari keguguran pada trimester pertama kehamilan. <sup>16</sup>

## **b. Kelainan Struktur Kromosom**

Pada kelainan ini terjadi kehilangan atau perubahan lokasi dari material genetik. Yang termasuk aberasi struktural adalah: delesi, duplikasi, inversi, translokasi, formasi cincin dan isokromosom.

### 1) Delesi

Delesi merupakan ketidakberadaan suatu material genetik dari suatu kromosom. Contoh dari kelainan ini adalah sindrom *Wolf-Hirschhorn* yang terjadi karena adanya delesi pada lengan pendek dari kromosom 4. Kelainan lainnya yaitu sindrom *Jacobsen* yang terjadi karena delesi dari 11q terminal.

### 2) Duplikasi

Abnormalitas ini terjadi karena adanya penggandaan dari beberapa material genetik pada suatu kromosom sehingga terjadi kelebihan material genetik. Contoh kelainan yang disebabkan oleh duplikasi ini adalah penyakit *Charcot-Marie-Tooth* tipe 1A yang diakibatkan duplikasi dari gen yang mengkode protein myelin perifer 22 (PMP22) pada kromosom 17.

### 3) Translokasi

Translokasi terjadi ketika material genetik dari satu kromosom berpindah ke kromosom lain. Terdapat 2 tipe translokasi. Pada translokasi resiprokal, terjadi perubahan

segmen dari 2 kromosom yang berbeda. Sedangkan pada translokasi Robertsonian, seluruh segmen kromosom menempel pada kromosom lain di sentromer. Translokasi Robertsonian hanya terjadi pada kromosom 13, 14, 15, 21, dan 22.

4) Inversi

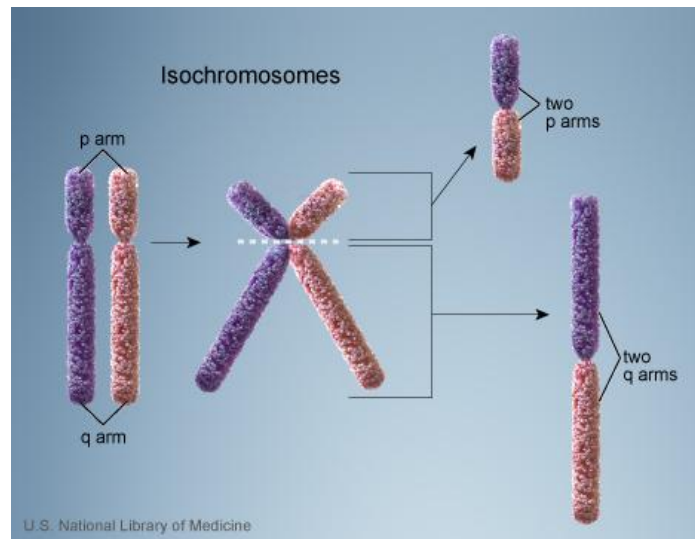
Pada inversi sebagian material kromosom terlepas, kemudian mengalami modifikasi dan kemudian menempel kembali pada kromosom yang sama sehingga terjadi perubahan struktur genetik pada kromosom tersebut.

5) Formasi cincin

Pada kelainan struktural cincin, sebagian segmen pada kromosom membentuk cincin pada kromosom tersebut. Hal ini dapat terjadi tanpa kehilangan dari material genetik.

6) Isokromosom

Pada isokromosom terjadi abnormalitas kromosom yang mana satu lengan kromosom menjadi hilang dan digantikan dengan kopian dari lengan yang lain. Isokromosom ini juga bisa terjadi ketika kromosom membelah secara transversal dimana normalnya kromosom membelah secara longitudinal sehingga pada akhir pembelahan didapatkan kromosom dengan 2 lengan yang sama, baik 2 lengan panjang ataupun 2 lengan pendek.<sup>19,20</sup>



Gambar 4. Proses terjadinya Isokromosom  
(*U.S. National Library of Medicine*)<sup>21</sup>

### 2.2.3 Pendekatan Genetika Molekuler

Untuk mutasi DNA yang kecil, maka tes DNA secara langsung merupakan metode yang paling efektif, terutama apabila fungsi dari protein tidak diketahui dan tidak dapat diketahui dengan tes biokimia.<sup>22</sup>

Perkembangan teknologi dan informasi mengenai proyek genom manusia terjadi sangat pesat dan memungkinkan untuk menemukan gen-gen yang bertanggung jawab dalam terjadinya berbagai sindrom. Dengan analisis mutasi pada gen, maka dengan itu akan dapat memastikan diagnosis sindrom yang sebelumnya hanya menjadi suspek. Akan tetapi pada prakteknya untuk saat ini masih terbatas pada gen-gen yang kecil dan/atau mutasi berulang yang terjadi pada sejumlah kecil dari kodon yang spesifik, sedangkan untuk gen yang besar dan untuk mutasi yang terjadi pada *site* yang berbeda,

teknologi sekarang masih lambat, butuh keahlian yang lebih, mahal dan masih belum dapat untuk menemukan seluruh mutasi.

Setiap kejadian dismorfologi tidaklah menjadi indikasi untuk dilakukan analisis molekuler. Diagnosis klinis yang belum pasti (*unambiguous*) tidaklah membutuhkan konfirmasi analisis mutasi. Diagnosis molekuler diindikasikan apabila orang tua memiliki risiko untuk melahirkan anak yang tidak normal dalam kehamilan keduanya dan merencanakan untuk mendapatkan diagnosis prenatal. Dalam hal ini, perlu diperhatikan keterbatasan dalam analisis genetika molekuler seperti heterogenitas dari suatu sindrom atau ketidakmampuan untuk menemukan seluruh mutasi pada suatu gen dan implikasi yang luas yang berkaitan dengan diagnosis DNA.<sup>13,14</sup>

#### **2.2.4 Pendekatan Biokimia**

Banyak dari reaksi biokimia yang membutuhkan beberapa jenis protein. Beberapa kelas dari protein seperti enzim, transpoter, protein struktural, protein regulator, reseptor dan hormon mempunyai fungsi besar dalam reaksi-reaksi biokimia dalam tubuh. Mutasi yang terjadi pada protein-protein tersebut tentunya akan membuat protein tersebut tidak dapat menjalankan fungsi sebagaimana mestinya dan akan menyebabkan beberapa penyakit.

Dalam analisis biokimia klinis, tes yang digunakan lebih mengarah untuk menganalisis protein daripada suatu gen. Tes dapat dikembangkan

untuk menilai aktivitas protein langsung (enzim), tidak langsung (kadar metabolit), dan besaran serta jumlah dari protein struktural.<sup>22</sup>

Terdapat hubungan antara tes biokimia dan kejadian dismorfologi seperti halnya penyakit yang berhubungan dengan proses penyimpanan (contoh: Sindrom Hurler). Sekarang ini, terjadi perkembangan mengenai daftar-daftar penyakit biokimia yang diturunkan dan berkaitan dengan tanda-tanda dismorfik. Oleh karena itu penyakit genetik yang berkaitan dengan biokimia seharusnya tidak diabaikan begitu saja karena akan berpengaruh terhadap terjadinya malformasi dan tanda-tanda dismorfik. Sebagai contoh adalah penyakit yang berkaitan dengan kerusakan peroksisom (*Zellweger syndrome, chondrodysplasia punctata*), dimana terjadi abnormalitas dalam hal siklus perjalanan energi dalam tubuh yang berasosiasi dengan kerusakan sel migrasi otak dan penyakit yang berkaitan dengan metabolisme kolesterol (*Smith-Lemli-Opitz syndrome*).<sup>13</sup>

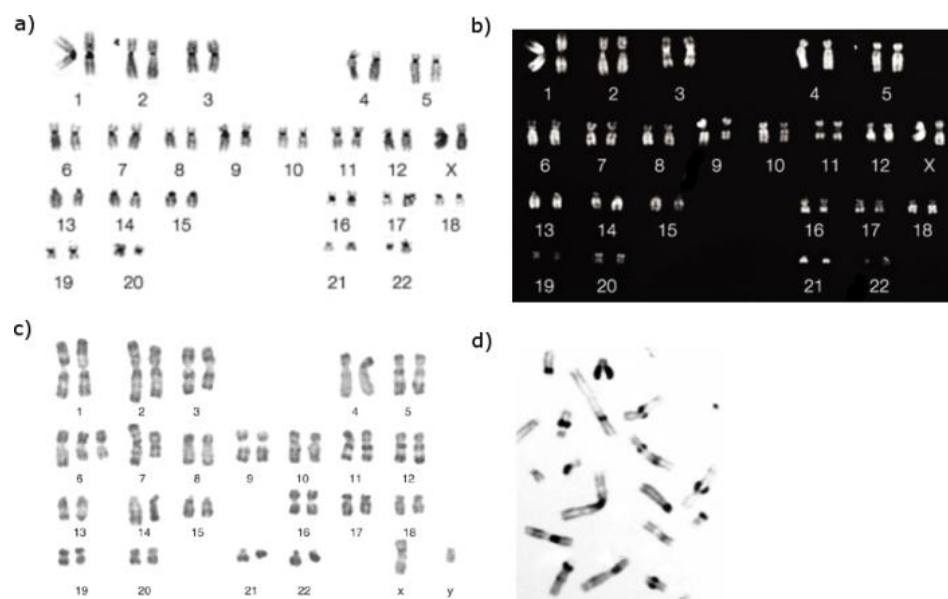
### **2.2.5 Metode Diagnosis Kelainan Genetik**

#### 1) *Karyotyping*

*Karyotyping* adalah proses memasang dan menyediakan gambaran dari seluruh kromosom pada suatu organisme. *Karyotyping* ini merupakan metode konvensional untuk melihat gambaran keseluruhan genom (kariotip) pada individu tersebut secara umum.

Kariotip didapatkan dari prosedur pewarnaan yang terstandar sehingga didapatkan gambaran struktur dari setiap kromosom. Dalam

klinis, studi sitogenetika ini berguna untuk menganalisis kariotip pada suatu individu dengan mengidentifikasi kelainan genetik yang masih kasar ( $>4\text{mb}$ ). Metode kariotip ini dapat mengidentifikasi kelainan kromosom aneuploidi, seperti contohnya trisomi 21 (sindrom Down). Dengan analisis yang lebih teliti lagi, gambaran kariotip ini dapat juga mengidentifikasi kelainan struktural seperti delesi, duplikasi, translokasi, dan inversi. Integrasi analisis kariotip dengan klinis yang didapatkan menjadi penting karena analisis kariotip dapat menjadi sumber informasi untuk ditegakkannya diagnosis pada beberapa anomali kongenital yang spesifik, kelainan genetik bahkan kanker.<sup>23</sup>



**Gambar 5.** Gambaran kariotip dengan beberapa pengecatan:  
 (a)Giemsa banding; (b)Q-banding; (c)R-banding; (d)C-banding  
 (*Nature Genetics* 35, 469. 2001)

## 2) *Fluorescent In Situ Hybridization*

*Fluorescent in situ hybridization* (FISH) memungkinkan indentifikasi dalam kondisi ada atau tidaknya regio spesifik DNA. Pada pemeriksaan ini diproduksi sebuah *probe* DNA komplementer spesifik untuk regio yang dipertanyakan dan sebuah petanda fluoresent dilekatkan. *Probe* tersebut diinkubasi dengan sel-sel dari subjek dan dilihat di bawah mikroskop. *Probe* yang terikat akan berpendar, sehingga jumlah kopi DNA segmen yang diselidiki dapat dihitung. Teknik ini berguna untuk sindrom Prader-Willi dan sindrom Angelman, dimana terjadi delesi segmen 15q11.2 dan pada sindrom DiGeorge, yang terkait dengan delesi 12.q11.2.

## 3) *Microarray Comparative Genomic Hybridization*

*Microarray Comparative Genomic Hybridization* (*array CGH*) mulai menggantikan analisis profase pada kasus dimana diduga delesi atau duplikasi kromosom yang tidak nyata (varian jumlah kopi). Pada *array CGH*, DNA dari individu dipelajari dan kontrol normal dilabel dengan petanda fluoresens dan dihibridisasi ke ribuan *probe* menyerupai FISH untuk sekuens yang menyebar sekeliling genom. *Probe* diturunkan dari gen-gen yang diketahui dan regio nonkoding. Dengan menganalisis rasio intensitas petanda fluoresens pada setiap lokasi, dimungkinkan untuk menentukan apakah individu yang diuji memiliki perbedaan dalam hal jumlah kopi dibandingkan dengan DNA kontrol. *Array CGH*



mungkin 4-5 kali lebih sensitif dalam mengidentifikasi varian jumlah kopi dibandingkan analisis kromosom resolusi tinggi.

#### 4) Analisis DNA Langsung

Analisis DNA langsung memungkinkan identifikasi mutasi berbagai kelainan genetik. Menggunakan reaksi polimerase rantai, gen spesifik yang diselidiki dapat diamplifikasi dan dianalisis. Portal [www.genetests.org](http://www.genetests.org) memuat daftar kelainan dimana tersedia pemeriksaan analisis DNA langsung dan laboratorium yang melakukan pemeriksaan tersebut.<sup>16</sup>

### 2.3 Pencegahan Abnormalitas Kongenital

#### 1) Pencegahan primer

Pencegahan primer dilakukan dengan menghindari penyebab dari abnormalitas kongenital seperti dengan vaksinasi *rubella* atau suplementasi multivitamin/asam folat. Di Hungaria 26,6% abnormalitas kongenital dapat dicegah dengan suplementasi multivitamin/asam folat.<sup>2</sup>

#### 2) Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder dilakukan dengan deteksi dini diikuti dengan penanganan yang efektif, seperti contohnya skrining ortopedis neonatal yang sangat efektif untuk mendeteksi (tes ortolani) dan menangani (*pavlik* pillow) deformitas akibat dislokasi tulang *hip* kongenital.<sup>2</sup>

Pencegahan sekunder juga dapat dilakukan dengan deteksi dini pada saat prenatal. Terdapat beberapa macam pemeriksaan yang terdiri dari pemeriksaan invasif dan non-invasif. Yang termasuk pemeriksaan invasif adalah amniosentesis, biopsi plasenta, *cordocentesis*, *fetal biopsy* dan *chorionic villus sampling*. Sedangkan yang termasuk pemeriksaan non-invasif meliputi pemeriksaan biokimia darah ibu dan USG pada trimester awal.<sup>24</sup>

<b>Invasive prenatal diagnostic methods</b>			
<b>Technique</b>	<b>Timing</b>	<b>Miscarriage risk</b>	<b>Applications</b>
Chorionic villus sampling	11–14 weeks	~ 1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chromosome analysis (karyotyping)</li> <li>– molecular genetic diagnosis</li> <li>– biochemical diagnosis</li> </ul>
Amniocentesis	15–17 weeks	0.5 %–1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chromosome analysis</li> <li>– diagnosis of open neural tube defects</li> <li>– molecular genetic diagnosis</li> <li>– biochemical diagnosis</li> </ul>
Placental biopsy	From 15 weeks	~ 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chromosome analysis</li> <li>– molecular genetic diagnosis</li> <li>– biochemical diagnosis</li> </ul>
Cordocentesis	from 16–20 weeks <sup>*1</sup>	~ 1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chromosome analysis</li> <li>– hematological and biochemical diagnosis</li> </ul>
Fetal biopsy	from 20 weeks	<sup>*2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– diagnosis of specific genetic dermatoses</li> </ul>

<sup>\*1</sup> by indication

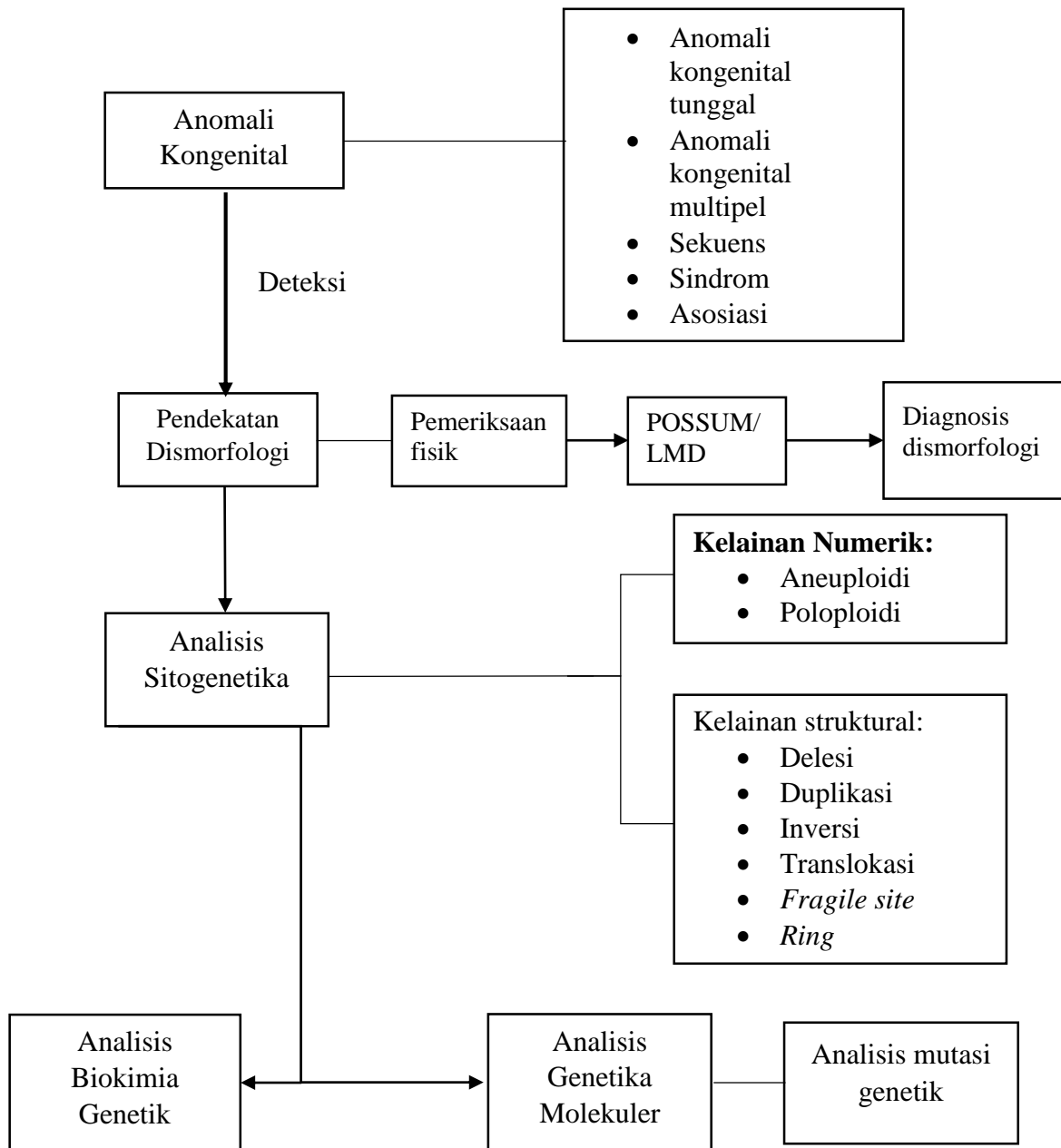
<sup>\*2</sup> The miscarriage risk must be quoted by the institution offering invasive testing

**Gambar 6.** Metode Invasif Diagnosis Prenatal <sup>24</sup>

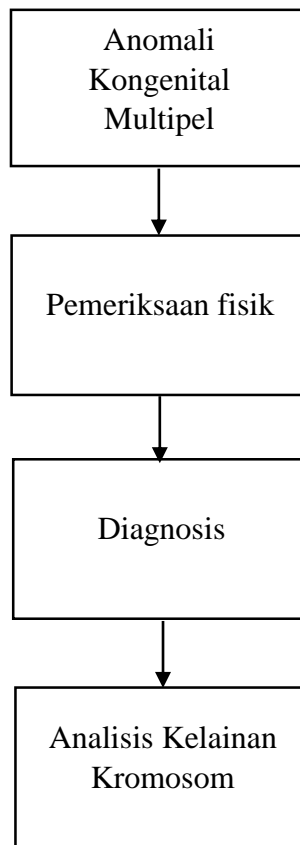
### 3) Pencegahan tersier

Pada pencegahan tersier dilakukan penanganan komplit pada abnormalitas kongenital dengan intervensi bedah dini tanpa menimbulkan defek, seperti contohnya perbaikan yang sempurna setelah penanganan bedah pada kelainan defek septum atrium ataupun ventrikel.<sup>2</sup>

## KERANGKA TEORI



Gambar 7. Kerangka Teori

**KERANGKA KONSEP****Gambar 8.** Kerangka Konsep