

## **ANALISIS KROMOSOM PADA PENDERITA DENGAN ANOMALI KONGENITAL MULTIPLE DI LABORATORIUM CEBIOR**

Made Saskaprabawanta<sup>1</sup>, Sultana MH Faradz<sup>2</sup>, Tri Indah Winarni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>3</sup> Staf Pengajar Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar belakang** : Anomali kongenital multipel merupakan kelainan struktur atau fungsi pada dua atau lebih sistem organ yang terjadi sejak dalam kandungan dan muncul saat lahir. Anomali kongenital multipel terjadi sebanyak 7% dari keseluruhan anomali kongenital atau 15,9 per 10.000 kelahiran. Sampai saat ini faktor risiko kasus anomali kongenital multipel belum diketahui secara pasti, sehingga kasus anomali kongenital multipel masih sulit dicegah.

**Tujuan** : Untuk menganalisis prevalensi dan pola kelainan kromosom pasien anomali kongenital multipel di laboratorium *Center for Biomedical Research* (CEBIOR).

**Metode** : Penelitian ini menggunakan desain deskriptif retrospektif dan prospektif. Penelitian ini dilakukan pada pasien anomali kongenital multipel yang memeriksakan diri di CEBIOR.

**Hasil** : Sebanyak 53 pasien dengan anomali kongenital multipel tercatat di CEBIOR dari Januari 2006- April 2015, dengan angka terendah pada tahun 2006 sebanyak 1 kasus dan angka tertinggi pada tahun 2014 dengan 12 kasus. Pasien dengan anomali kongenital multipel di CEBIOR lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (n=35) dibandingkan dengan perempuan (n=18). Sebanyak 29 pasien memiliki kariotip laki-laki, 46,XY, sedangkan pasien dengan kariotip 46 XX sebanyak 14 pasien, kariotip 47,XXY (1 pasien), trisomi 21 (7 pasien), trisomi 18 (1 pasien), dan pasien dengan kelainan struktural berupa delesi pada lengan panjang kromosom 9 (1 pasien). Pasien dengan anomali kongenital multipel yang paling banyak datang untuk memeriksakan diri ke CEBIOR adalah pasien dengan usia dibawah 5 tahun (25 pasien), sedangkan pasien dengan usia diantara 5-10 tahun (13 pasien), dan pasien dengan usia lebih dari 10 tahun (15 pasien).

**Simpulan** : Angka kejadian pasien dengan anomali kongenital multipel di CEBIOR meningkat. Sebagian besar pasien memiliki jenis kelamin laki-laki, berusia kurang dari 5 tahun. Abnormalitas kromosom terbanyak pada trisomi 21.

**Kata kunci** : anomali kongenital multipel, prevalensi, kromosom

### **ABSTRACT**

## **ANALISIS KROMOSOM PADA PENDERITA DENGAN ANOMALI KONGENITAL MULTIPLE DI LABORATORIUM CEBIOR**

**Background** : Multiple congenital anomalies are structural or functional disorders including two or more organ systems that occurred during prenatal period and appear after birth. Multiple congenital anomalies count for 7% of all congenital anomaly cases or with rate of 15.9 cases per 10.000 birth. Until today, the true risk factors of multiple congenital anomalies are still debatable, this condition makes the occurrence of this disorder difficult to prevent.

**Aim** : To analyze the prevalence of chromosomal abnormality and its pattern in patient with multiple congenital anomalies at Center for Biomedical Research (CEBIOR).

**Method :** This was a retrospective and prospective designed study. This study included patients with multiple congenital anomalies who referred to CEBIOR for chromosomal analysis from Januari 2006 to April 2015 .

**Result :** The lowest number patients with multiple congenital anomalies referred to CEBIOR was 1 case in 2006, whilst the highest number was 12 cases in 2014. The patients with multiple congenital anomalies were dominated by male (n=35) compared to female (n=18). Twenty nine patients had male karyotype, 46,XY, while those with 46,XX karyotype were 14 cases, 1 case with 47,XXY, 7 cases with trisomy 21, 1 case with trisomy 18, and 1 case with deletion on 9q chromosome. Patients with multiple congenital anomalies were mostly below 5 years old (25 cases) followed by patients between 5-10 years old (13 patients) and 15 patients were older than 10 years old.

**Conclusion :** The incidence of multiple congenital anomalies at CEBIOR was increased. The patients were mostly below 5 years old. Chromosomal abnormality were mostly trisomi 21.

**Keywords :** Multiple congenital anomalies, prevalence, chromosome

## PENDAHULUAN

Anomali kongenital didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi dan mencakup kelainan metabolik, yang terjadi sejak dalam kandungan dan muncul saat lahir. Kelainan ini diakibatkan oleh defek pada proses embriogenesis atau kelainan intrinsik pada proses perkembangannya. Sampai saat ini, anomali kongenital masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada bayi dan anak-anak usia di bawah lima tahun.<sup>1,2,3</sup> Kelainan ini dapat mengancam nyawa, mengakibatkan disabilitas jangka panjang, memberi dampak negatif pada penderitanya, keluarga, dan masyarakat.<sup>4</sup>

Anomali kongenital dapat bersifat tunggal atau melibatkan lebih dari satu sistem organ, atau yang diistilahkan dengan anomali kongenital multipel.<sup>5</sup> Khusus untuk anomali kongenital multipel, studi oleh EUROCAT tahun 2004, menunjukkan bahwa anomaly kongenital multipel terjadi sebanyak 7% dari keseluruhan anomali kongenital atau 15,9 per 10.000 kelahiran.<sup>6</sup>

Sebanyak 40-60% kasus anomali kongenital multipel tidak diketahui penyebabnya atau idiopatik. Sisanya, yakni anomali dengan etiologi yang diketahui dibagi menjadi anomali primer dan sekunder. Anomali kongenital primer muncul pada 30-40% kasus. Dari presentase ini, 6% diantaranya merupakan kelainan kromosom, 25% mutasi gen tunggal, dan 20-30% bersifat multifaktorial, sedangkan kelainan sekunder ditemukan pada 5-10% kasus.<sup>1,4,7</sup>

Sampai saat ini masih banyak anomali kongenital multipel yang masih belum diketahui penyebabnya. Karakteristik kelainan kromosom pada anomali kongenital multipel yang bukan disebabkan oleh kelainan kromosom murni belum sepenuhnya mampu diidentifikasi khususnya di Indonesia. Melihat ulasan di atas, maka penulis tertarik untuk

meneliti pola kelainan kromosom pada pasien-pasien dengan anomali kongenital multipel di Laboratorium CEBIOR selama 9 tahun terhitung dari tahun 2006 hingga tahun 2015.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan data yang bersifat retrospektif dan prospektif. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium CEBIOR FK Undip Semarang pada Februari 2015- Juni 2015 dengan sampel penelitiannya semua pasien anomali kongenital multipel yang tercatat direkam medis CEBIOR FK Undip dari Januari 2006-April 2015.

Analisis data pada penelitian ini yaitu deskriptif. Analisis data untuk mengetahui distribusi hasil analisis kromosom dan distribusi hasil kelainan kromosom pasien anomali kongenital multipel di Semarang. Data yang terkumpul akan diproses dan diolah dengan menggunakan program *SPSS For Windows* kemudian akan disajikan dalam bentuk tabel dan diagram Data output dan analisisnya akan dibahas dan disimpulkan pada artikel berdasarkan referensi dari jurnal maupun sumber lainnya Semua subjek penelitian dilakukan pemeriksaan analisis kromosom dengan kultur 72 jam, dilanjutkan dengan proses pemanenan, lalu dianalisis dengan pengecatan *G-banding*.

## HASIL

Sebanyak 53 orang pasien dengan anomali kongenital multipel tercatat dari tahun 2006 hingga April 2015 .

**Tabel 1.** Angka Kejadian Pasien dengan Anomali Kongenital Multipel di Laboratorium CEBIOR tahun 2006 - April 2015

TAHUN	JUMLAH (N)	PERSENTASE (%)
2006	1	1,89
2007	2	3,78
2008	4	7,54
2009	5	9,43
2010	5	9,43
2011	7	13,20
2012	4	7,54
2013	8	15,09
2014	12	22,64
Januari-April 2015	5	9,43
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>100</b>

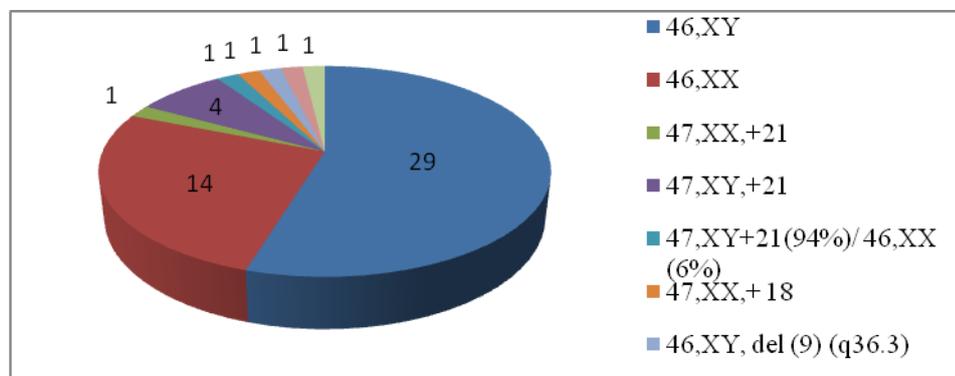
Secara keseluruhan terdapat peningkatan insiden anomali kongenital multipel dengan angka terendah ditemukan pada tahun 2006 dengan 1 kasus dan angka tertinggi pada tahun 2014 dengan 12 kasus.

Pasien dengan anomali kongenital multipel di CEBIOR yang datang pada bulan Januari 2006 hingga April 2015 lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Pasien anomali kongenital multipel yang terbanyak berusia dibawah 5 tahun ( 25 pasien), diikuti pasien dengan usia diantara 5-10 tahun (13 pasien) dan pasien dengan usia lebih dari 10 tahun (15 pasien).

**Tabel 4.** Karakteristik Pasien dengan Anomali Kongenital Multipel di Laboratorium CEBIOR tahun 2006 – April 2015

Variabel	Jumlah (n)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	35
Perempuan	18
Usia	
<5 tahun	25
5-10 tahun	13
>10 tahun	15

Pasien dengan anomali kongenital multipel yang terdata di Laboratorium CEBIOR memiliki kariotip yang bervariasi. Sebagian besar pasien memiliki kariotip laki-laki, 46 XY (29 pasien), sedangkan pasien dengan kariotip 46,XX (14 pasien), kariotip 47,XXY (1 pasien) , pasien dengan trisomi 21 (7 pasien), trisomi 18 (1 pasien) dan 1 pasien dengan delesi kromosom 9q. Berikut disajikan gambar yang menunjukkan persentase kariotipe pada masing-masing sampel



**Gambar 1.** Kariotipe Pasien dengan Anomali Kongenital Multipel di Laboratorium CEBIOR tahun 2006 - April 2015.

Pasien anomali kongenital multipel yang didiagnosis di laboratorium CEBIOR memiliki berbagai macam kelainan yang bervariasi. Sebagian besar pasien memiliki kelainan hipospadia (n:10). Berikut merupakan penjabaran jenis kelainan anomali kongenital multipel pada pasien di laboratorium CEBIOR.

**Tabel 5.** Jenis Anomali Kongenital Multipel di Laboratorium CEBIOR tahun 2006 - April 2015

<b>JENIS ANOMALI</b>	<b>JUMLAH</b>
<i>Dolycocephaly</i>	1
<i>Microcephaly</i>	4
<i>Brachycephaly</i>	3
<i>Prominent ears</i>	1
<i>Micropenis</i>	4
<i>Triangular head</i>	1
<i>Flat nasal bridge</i>	7
<i>Micrognathia</i>	2
<i>Microptalmia</i>	1
<i>Polydactily</i>	1
<i>Labiognatopalatoschisis</i>	1
<i>Hypospadia</i>	10
<i>Exopthalmus</i>	1
<i>Wide anterior flontanela</i>	1
<i>Nistagmus</i>	1
<i>Atresia ani</i>	3
<i>Hypogonadism</i>	1
<i>Small eyelids</i>	1
<i>Small ear</i>	1
<i>Polydactily</i>	1
<i>Asymmetric head</i>	1
<i>Wide spaces nipples</i>	2
<i>Clynodactily</i>	2
<i>Palatoschisis</i>	1
<i>Undesensus testicularum</i>	5

<i>Atresia vagina</i>	1
<i>Agenesis vagina</i>	2
<i>Agenesis testis</i>	1
<i>Long philtrum</i>	1
<i>High arched palatum</i>	2
<i>Floppy baby</i>	1
<i>Craniosynosthosis</i>	1
<i>Arachnodactyly</i>	1
<i>Dolichostenomelia</i>	1
<i>Synophrys</i>	2
<i>Tile face</i>	1
<i>Narrow face</i>	2
<i>Lagoftalmus</i>	1
<i>Hypoplasia nails</i>	1
<i>Ulnar deviation</i>	1
<i>Anencephaly</i>	1
<i>Low anterior hairline</i>	4
<i>Point chin</i>	1
<i>Ginekomastia</i>	1
<i>Retrognathia</i>	2
<i>Big jaw</i>	3
<i>Cone forehead</i>	1
<i>Scrotum bifida</i>	3
<i>Long face</i>	2

## PEMBAHASAN

Seiring dengan semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, faktor-faktor risiko sekunder di atas semakin mudah ditemukan dan membuat wanita hamil sangat rentan untuk terpapar. Hal inilah yang dapat menjadi alasan mengapa angka kejadian anomali kongenital semakin meningkat angka kejadiannya. Namun terdapat beberapa faktor lain yang

juga mendukung, yakni semakin meningkatnya kesadaran masyarakat yang memiliki anak dengan anomali kongenital untuk memeriksakan dirinya ke pelayanan medis, semakin berkembangnya sumber daya untuk pemeriksaan kromosom dan PCR yang diujikan ke masyarakat.

Berdasarkan jenis kelaminnya, sebagian besar pasien anomali kongenital multipel berjenis kelamin laki-laki. Hal ini sangat wajar mengingat menurut aturan pewarisan sifat, utamanya pada kelainan yang diwariskan melalui kromosom seks, gen tersebut bersifat X-linked. Perempuan biasanya hanya bersifat karier walaupun tidak menutup kemungkinan juga sebagai penderita, namun apabila memiliki anak laki-laki bisa dipastikan menjadi penderita. Secara umum, beberapa kelainan pada manusia diwariskan melalui autosom atau kromosom seks baik bersifat dominan ataupun resesif. Contoh kelainan yang diwariskan melalui kromosom seks adalah hemofili dan buta warna sedangkan contoh brakidaktili, sindaktili, polidaktili adalah beberapa kelainan yang diwariskan melalui autosom yang dominan.

Pada penelitian ini, pasien dengan anomali kongenital multipel memiliki kariotip yang cukup bervariasi. Sebagian besar pasien memiliki kariotip laki-laki (46,XY). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di India yang menyatakan bahwa sebagian besar pasien memiliki kariotip laki-laki (46,XY) dan wanita (46,XX).<sup>5</sup> Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di CEBIOR dan di India terdapat kecenderungan pasien yang tidak menampakkan kelainan dalam proses kariotiping tidak menutup kemungkinan dapat menderita Anomali Kongenital Multipel. Hal ini mungkin disebabkan oleh kelainan *cryptic* yang bersifat submikroskopik ataupun kelainan gen tunggal yang tak tampak dengan pemeriksaan kromosom dengan metode konvensional. Proses analisis kromosom hanya menampakkan struktur metaphase yang visible yaitu yang berukuran >4 Mb. Sedangkan kelainan mikrodelesi atau mikroduplikasi yang berukuran kurang dari 4 Mb tidak akan tampak dalam pemeriksaan kromosom konvensional sehingga akan menampakkan kariotip normal pada pasien. Hal ini yang melatar belakangi tingginya angka kejadian pada pasien Anomali Kongenital dengan hasil kariotip normal.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Angka kejadian pasien dengan anomali kongenital multipel di CEBIOR meningkat. Sebagian besar pasien memiliki jenis kelamin laki-laki, berusia kurang dari 5 tahun. Abnormalitas kromosom terbanyak pada trisomi 21.

Penulis menyarankan Agar dilakukan pemeriksaan FISH untuk melihat ada tidaknya mikrodelesi atau mikroduplikasi.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr.A.Zulfa Juniarto, Msi.Med, Sp.And, Ph.D dan dr. Dimas Sindhu Wibisono Sp.U, serta seluruh staf CEBIOR Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terlaksana dengan baik.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Francine R, Pascale S, Aline H. Congenital Anomalies: Prevalence and risk factors. *Univers J Public Health*. 2014; 2(2):58-63.
2. Rosano A, Botto LD, Botting B. Infant Mortality and Congenital Anomalies from 1950 to 1994: An International Perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:660-664.
3. Agha MM, William J, Marrett L, To Teresa. Determinants of Survival in Children with Congenital Abnormalities: a long-term population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:46-54.
4. World Health Organization. Birth Defects: Report of Sixty-Third World Health Assembly. 2010; A63(10): 1-7.
5. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008.
6. Biri A, Francine R, Pascale S, Aline H. Birth Prevalence And Distribution of Congenital Anomalies in A University Hospital. *Perinatol Dergisi*. 2005;13:86-90.
7. Rajangam S, Devi R, Anat J. Consanguinity and Chromosomal Abnormality in Mental Retardation and or Multipel Congenital Anomaly. *J Anat Soc India*. 2007;56:30-33.