PENANGANAN BAYI DENGAN KELAINAN KONGENITAL DAN KONSELING GENETIK

Sjarif Hidajat Effendi

Pendahuluan

Tidak semua persalinan membuahkan hasil sesuai dengan yang diinginkan, adakalanya bayi lahir dengan kelainan bawaan, yaitu kelainan yang diperoleh sejak bayi di dalam kandungan.[1]

Kelainan bawaan merupakan masalah global dengan kejadian lebih besar di negara berkembang.[2] *The Centers for Disease Control and Prevention* (2007) memperkirakan kelainan bawaan terjadi pada 1:33 bayi yang lahir setiap tahun di Amerika Serikat. *World Health Organization* menyatakan 260.000 kematian neonatal di seluruh dunia (7%) disebabkan karena kelainan bawaan.[3] Kematian akibat kelainan bawaan terjadi 1 dari 5 kasus kematian bayi dengan rata-rata 137.6 kematian per 100.000 kelahiran hidup, lebih tinggi dari penyebab kematian yang lain seperti *respiratory distress syndrome* (25.3/100.000).[4] Diperkirakan 3,3 juta anak di bawah 5 tahun meninggal setiap tahun karena kelainan bawaan dan terdapat sekitar 3,2 juta anak yang mampu bertahan tetapi hidup dengan berbagai keterbatasan.[2]

Sekitar 3% bayi baru lahir mempunyai kelainan bawaan (kongenital). Meskipun angka ini termasuk rendah, akan tetapi kelainan ini dapat mengakibatkan angka kematian dan kesakitan yang tinggi. Di negara maju, 30% penderita yang dirawat di rumah sakit anak terdiri atas penderita kelainan kongenital dan akibat yang ditimbulkannya. Sepuluh persen kematian periode perinatal dan 40% kematian periode satu tahun pertama disebabkan oleh kelainan bawaan.[5-9]

Dengan keberhasilan penanggulangan penyakit akibat infeksi dan gangguan gizi, masalah yang akan muncul ke permukaan adalah masalah genetik (termasuk di dalamnya kelainan bawaan). Di Inggris pada tahun 1900 angka kematian bayi adalah 154 per 1.000 kelahiran hidup dan 3,5 di antaranya disebabkan kelainan genetik. Pada tahun 1986 angka kematian bayi turun menjadi 9,6 per 1.000 kelahiran hidup, tahun 1991 sebanyak 7,4 per 1.000 kelahiran hidup, akan tetapi angka kematian karena kelainan genetik tidak berubah yaitu 3,5 per 1.000 kelahiran hidup. Dari angka tersebut dapat dilihat bahwa kontribusi kelainan genetik terhadap angka kematian bayi meningkat dari 3% menjadi hampir 50%.[6]

Data kesehatan anak secara gelobal tahun 2012 menunjukkan bahwa kelainan bawaan merupakan 4% penyebab kematian anak, sedangkan peranannya dalam kematian perinatal adalah 22%.[11]

Penurunan angka kematian neonatal akibat kemajuan pelayanan perinatologi akan menyebabkan bergesernya penyebab kematian ke arah kelainan bawaan.[12]

Kelahiran bayi dengan kelainan bawaan ini menimbulkan berbagai permasalahan dalam keluarga meliputi perasaan tertekan, malu, rasa bersalah, serta masalah perhatian dan pembiayaan yang lebih besar daripada anak normal. Kelainan bawaan yang terjadi dapat disebabkan faktor genetik (defek gen tunggal, gangguan kromosom, multifaktorial) dan nongenetik (teratogen dan defisiensi mikronutrien).[3]

Etiologi

Perlu dibedakan antara istilah ”kongenital” dan ”genetik”. Kelainan kongenital atau bawaan adalah kelainan yang sudah ada sejak lahir yang dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun nongenetik. Ilmu yang mempelajari kelainan bawaan disebut dismorfologi. Dismorfologi

merupakan kombinasi bidang embriologi, genetika klinik, dan ilmu kesehatan anak.[13]

Menurut Etiologi

Kelainan bawaan dapat dibedakan menjadi:

a. Kelainan yang disebabkan oleh faktor genetik

   Kelainan karena faktor genetik adalah kelainan bawaan yang disebabkan oleh kelainan pada unsur pembawa keturunan yaitu gen. Kelainan bawaan yang disebabkan oleh faktor genetik dikelompokkan ke dalam kelainan akibat mutasi gen tunggal, kelainan aberasi kromosom, dan kelainan multifaktorial (gabungan genetik dan pengaruh lingkungan). Kelainan bawaan yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal dapat menunjukkan sifat autosomal dominan, autosomal resesif, dan *x-linked*.

b. Kelainan mutasi gen tunggal (*single gen mutant*)

   Kelainan *single gene mutant* atau disebut juga pola pewarisan Mendel terbagi dalam 4 macam, antara lain autosomal resesif, autosomal dominan, *x-linked ressesive,* dan *x-linked dominant*. Kelainan bawaan autosomal resesif antara lain albino, defisiensi alfa-1-antitripsin *thalassemia*, fenilketonuria, serta galaktosemia. Kelainan bawaan autosomal dominan antara lain aniridia, sindrom Marfan, ginjal polikistik, retinoblastoma, korea Hutington, hiperlipoproteinemia, dan lain-lain. Kelainan bawaan *x-linked ressesive* antara lain diabetus insipidus, buta warna, distrofi muskularis Duchene, hemofilia, iktiosis, serta retinitis pigmentosa. Kelainan bawaan *x-linked dominant* sangat sedikit jenisnya, antara lain rakitis yang resisten terhadap pengobatan vitamin D.

c. Gangguan keseimbangan akibat kelainan aberasi kromosom

Kelainan pada kromosom dibagi atas aberasi numerik dan aberasi struktural. Kelainan pada struktur kromosom seperti delesi, translokasi, inversi, dan lain sebagainya, ataupun perubahan jumlahnya (aberasi kromosom numerik/aneuploidi) yang biasanya berupa trisomi, monosomi, tetrasomi, dan lain sebagainya. Kelainan bawaan berat (biasanya merupakan anomali multipel) sering kali disebabkan aberasi kromosom.

Aberasi numerik timbul karena terjadi kegagalan proses replikasi dan pemisahan sel anak atau yang disebut juga *non-disjunction*, sedangkan aberasi struktural terjadi apabila kromosom terputus, kemudian dapat bergabung kembali atau hilang. Sebagai contoh aberasi kromosom antara lain sindrom trisomi 21, sindrom trisomi 18, sindrom trisomi 13, sindrom Turner, dan sindrom Klinefelter. Sejumlah gambaran yang lazim ditemukan pada anak yang mengalami kelainan kromosom antara lain bentuk muka yang aneh, telinga yang tidak normal, kelainan jantung dan ginjal, kaki dan tangan yang tidak normal, guratan-guratan simian, guratan tunggal pada jari yang kelima, serta lahir dengan berat badan yang rendah.

Pada Tabel 1 di bawah ini ditunjukkan kelainan kromosom yang paling sering ditemukan. Tidak semua kelainan kromosom ini berhubungan dengan suatu penyakit, tetapi secara umum kelainan autosom menunjukkan gejala yang lebih berat bila dibandingkan dengan kelainan kromosom seks, delesi lebih berat daripada duplikasi. Pada kelainan autosom biasanya terdapat retardasi mental, malformasi kongenital multipel, dismorfik, dan gagal tumbuh (pre atau pascanatal).

Tabel 1 Kelainan Kromosom yang Paling Sering Ditemukan

Kelainan	Angka Kejadian Saat Lahir
Translokasi balans	1 dari 500
Translokasi nonbalans	1 dari 2.000
Inversi perisentrik	1 dari 100
Trisomi 21	1 dari 700
Trisomi 18	1 dari 3.000
Trisomi 13	1 dari 5.000
47,xxy	1 dari 1.000 laki-laki
47,xyy	1 dari 1.000 laki-laki
47,xxx	1 dari 1.000 perempuan
45,x	1 dari 5.000 perempuan

Sumber: Connor dan Smith[8]

d. Kelainan multifaktorial

Kelainan multifaktorial adalah faktor lingkungan (nongenetik) yang dapat menyebabkan kelainan kongenital. Faktor lingkungan ini termasuk faktor sosial, ekonomi, usia ibu saat hamil, teratogen, dan sebagainya.

Kelainan yang Disebabkan Faktor Nongenetik

Kelainan oleh faktor nongenetik adalah kelainan yang disebabkan oleh obat-obatan, teratogen, dan radiasi. Teratogen adalah obat, zat kimia, infeksi, penyakit ibu yang berpengaruh pada janin sehingga menyebabkan kelainan bentuk atau fungsi pada bayi yang dilahirkan. Beberapa teratogen yang diketahui dapat menyebabkan kelainan kongenital dapat dilihat pada Tabel 2.

Meskipun berbagai obat-obatan seperti aspirin, parasetamol, sefalosporin, dan aminoglikosida dinyatakan tidak teratogen, keamanannya pada kehamilan belum diketahui dan bila mungkin sebaiknya dihindari.

Alkohol yang dikonsumsi ibu lebih dari 150 gram per hari, merupakan risiko penting bagi janinnya, tetapi kadar yang lebih rendahpun masih dapat membahayakan. Bayi yang lahir dari ibu mengonsumsi alkohol mempunyai bentuk muka yang khas dengan fisura palpebra yang pendek dan filtrum yang rata (tanpa lekukan).

Tabel 2 Teratogen pada Manusia

Teratogen	Periode Kritis	Malformasi
Rubela	Risiko tinggi 6 minggu Risiko rendah >16 minggu	Penyakit jantung bawaan (PDA), katarak, mikrosefali, retardasi mental, ketulian sensori neural, retinopati, *insulin-dependent diabetes mellitus (20%)*
Cytomegalovirus	Bulan ketiga atau keempat	Retardasi mental, mikrosefali pada 5–10%
Toxoplasmosis	Risiko 12%: 6–17 minggu Risiko 60%: 17–18 minggu	Retardasi mental, mikrosefali, korioretinitis
Alkohol	Trimester pertama?	Retardasi mental, mikrosefali, penyakit jantung bawaan, kelainan ginjal, gagal tumbuh, celah langi-langit, muka khas
Fenitoin (hidantoin)	Trimester I, sekitar 10% terkena	Hipoplasia falang distal, hidung pesek, pangkal hidung datar dan lebar, ptosis, celah bibir dan langit-langit, retardasi mental, kemudian akan mempunyai risiko tinggi terhadap keganasan, terutama neuroblastoma
Talidomid	34–50 hari HPHT	*Phocomelia*, penyakit jantung bawaan, stenosis ani, atresia meatus auditori eksternal
Warfarin	Terpapar pada 6–9 minggu, mengakibatkan anomali struktur pada 30%, setelah 16 minggu mungkin hanya mengakibatkan retardasi mental	Hipoplasia hidung, gangguan saluran napas atas, atrofi saraf optikus, falang distal pendek, retardasi mental
Klorokuin		Ketulian, kekeruhan kornea, korioretinitis Penyakit jantung bawaan
Natrium valproat		Defek tabung saraf (1–2%), hipospadia, mikrostomia, hidung kecil, jari tangan panjang dan kurus, keterlambatan perkembangan

Sumber: Connor dan Smith[8]

Patofisiologi

Berdasarkan patogenesis, kelainan kongenital dapat diklasifikasikan sebagai berikut:[5,6,9,15,21]

1. Malformasi

Malformasi adalah suatu kelainan yang disebabkan oleh kegagalan atau ketidaksempurnaan satu atau lebih proses embriogenesis. Perkembangan awal dari suatu jaringan atau organ tersebut berhenti, melambat, atau menyimpang sehingga menyebabkan suatu kelainan struktur yang menetap. Kelainan ini mungkin terbatas hanya pada satu daerah anatomi, mengenai seluruh organ, ataupun mengenai berbagai sistem tubuh yang berbeda.

Istilah malformasi tidak secara langsung menggambarkan etiologinya, tetapi menggambarkan bahwa penyimpangan dalam perkembangan ini terjadi pada kehamilan muda, pada saat terjadi diferensiasi jaringan atau selama periode pembentukan organ. Sebagai contoh penyimpangan pada arkus brakialis pertama dan kedua akan menyebabkan mikrotia (telinga kecil).

Malformasi dapat digolongkan menjadi malformasi mayor dan minor. Malformasi mayor adalah suatu kelainan yang apabila tidak dikoreksi akan mengganggu fungsi tubuh serta mengurangi angka harapan hidup. Malformasi minor tidak akan menyebabkan problem kesehatan yang serius dan mungkin hanya berpengaruh pada segi kosmetik. Malformasi pada otak, jantung, ginjal, ekstremitas, saluran cerna termasuk malformasi mayor, sedangkan kelainan daun telinga, lipatan pada kelopak mata, kelainan pada jari, lekukan pada kulit (*dimple*), dan ekstra puting susu adalah contoh malformasi minor.

Malformasi akibat infeksi rubela, *cytomegalovirus* atau *toxoplasmosis* biasanya disertai ikterus, purpura, dan hepatosplenomegali. Diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya kenaikan kadar antibodi spesifik, terutama IgM. Pada infeksi rubela dan *toxoplasma*, infeksi dapat berulang terjadi pada fetus, imunitas ibu dapat mencegah kejadian serupa pada kehamilan berikutnya.

Berbagai penyakit ibu dapat meningkatkan risiko malformasi, di antaranya *insulin-dependent diabetes mellitus,* epilepsi, pengonsumsi alkohol, dan *phenylketonuria* (PKU). Keturunan dari ibu dengan *insulin-dependent diabetes mellitus* mempunyai risiko 5–5% untuk menderita kelainan kongenital terutama penyakit jantung bawaan, defek tabung saraf (*neural tube defect*), dan agenesis sakral. Risiko juga meningkat sekitar 6% untuk timbulnya celah bibir dan penyakit jantung bawaan pada keturunan dari ibu penderita epilepsi, meskipun di sini sulit dibedakan apakah kelainan kongenital ini meningkat disebabkan oleh epilepsi itu sendiri atau akibat obat-obat epilepsi. Ibu dengan PKU yang tidak diobati akan menyebabkan janin yang dikandungnya mempunyai risiko tinggi (25%) untuk menderita retardasi mental, mikrosefali, dan penyakit jantung bawaan.

2. Deformasi

Deformasi terbentuk akibat tekanan mekanik yang abnormal sehingga mengubah bentuk, ukuran, atau posisi sebagian dari tubuh yang semula berkembang normal. Misalnya kaki bengkok, mikrognatia (mandibula yang kecil). Tekanan ini dapat disebabkan oleh keterbatasan ruang dalam uterus ataupun faktor ibu yang lain seperti primigravida, panggul sempit, abnormalitas uterus seperti uterus bikornus, dan kehamilan kembar. Deformasi juga dapat timbul akibat faktor janin seperti presentasi abnormal, dan oligohidramnion.

Sebagian besar deformasi mengenai sistem tulang rawan, tulang, dan sendi. Mungkin karena jaringan yang lebih lunak bila terkena tekanan akan kembali ke bentuk semula.

Bila tekanan mekanik yang abnormal itu dihilangkan, sebagian besar deformasi mulai membaik secara spontan. Pertumbuhan yang abnormal sering terjadi pada bagian yang terkena, secara bertahap akan menghilang setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun. Kadang diperlukan pengobatan unutuk mengembalikan tulang dan sendi ke konfigurasi normal.

Deformasi yang disebabkan oleh setiap faktor yang membatasi gerakan janin akan menyebabkan kompresi dalam jangka panjang dan mengakibatkan postur yang tidak normal. Penyebabnya dapat intrinsik (penyakit neuromuskular, kelainan jaringan penunjang, kelainan susunan saraf pusat) atau ekstrinsik (primigravida, ibu bertubuh kecil, kehamilan kembar). Deformasi yang sering terdapat pada bayi baru lahir dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Contoh Deformasi Kongenital

Talipes
Dislokasi sendi panggul kongenital
Skoliosis kongenital
Plagiosefali
Tortikolis
Mandibula tidak simetris

Sumber: Connor dan Smith[8]

3. Disrupsi

Defek struktur juga dapat disebabkan oleh destruksi pada jaringan yang semula berkembang normal, berbeda dengan deformasi yang hanya disebabkan oleh tekanan mekanik, pada disrupsi dapat disebabkan oleh

iskemia, perdarahan, atau perlekatan. Kelainan akibat disrupsi biasanya mengenai beberapa jaringan yang berbeda. Perlu ditekankan bahwa baik deformasi maupun disrupsi biasanya mengenai struktur yang semula berkembang normal dan tidak menyebabkan kelainan intrinsik pada jaringan yang terkena. Angka kejadian ulang jarang, kecuali bila terdapat malformasi pada uterus. Penyebab tersering adalah robeknya selaput amnion pada kehamilan muda sehingga tali amnion dapat mengikat erat janin, memotong kuadran bawah fetus, serta menembus kulit, muskulus, tulang, dan jaringan lunak.

4. Displasia

Patogenesis lain yang penting terjadinya kelainan kongenital adalah displasia. Istilah displasia dimaksudkan dengan kerusakan (kelainan struktur) akibat fungsi atau organisasi sel abnormal, mengenai satu macam jaringan di seluruh tubuh. Pada sebagian kecil kelainan ini terdapat penyimpangan biokimia di dalam sel, biasanya mengenai kelainan produksi enzim atau sintesis protein. Sebagian besar disebabkan oleh mutasi gen. Karena jaringan itu sendiri abnormal secara intrinsik, efek klinisnya akan menetap atau semakin memburuk. Hal ini berbeda dengan ketiga mekanisme patogenesis yang terdahulu. Malformasi, deformasi, dan disrupsi menyebabkan efek dalam kurun waktu yang jelas, meskipun kelainan yang ditimbulkannya mungkin berlangsung lama, tetapi penyebabnya relatif berlangsung singkat. Displasia dapat terus menerus menimbulkan perubahan kelainan seumur hidup.

Kelainan kongenital dapat disebabkan oleh faktor genetik, faktor lingkungan, dan interaksi keduanya. Secara terinci penyebab kelainan bawaan dapat dilihat pada Tabel 2. Dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa penyebab yang tidak idiopatik dan faktor multifaktorial merupakan

penyebab terbanyak, diikuti kelainan gen tunggal dan kelainan kromosom, sehingga faktor genetik mencakup sekitar sepertiga dari kongenital yang diketahui penyebabnya.

Duplikasi yang dapat terlihat atau kekurangan setiap autosom hampir selalu berhubungan dengan gangguan mental, pertumbuhan, dan dismorfik. Kelainan multipel dan pertumbuhan janin terhambat juga sering timbul dan derajat beratnya berhubungan dengan luasnya imbalans kromosom. Pengenalan kelainan gen dan tunggal serta pola penurunan kelainan kromosom diperlukan dalam bidang klinik untuk mengetahui angka kejadian ulang.[6]

Tabel 4 Etiologi Malformasi Kongenital

Idiopatik	60%
Multifaktorial	20%
Kelainan gen tunggal	7,5%
Kelainan kromosom	6%
Penyakit ibu	3%
Infeksi kongenital	2%
Obat, sinar x, alkohol	1,5%

Sumber: Connor dan Smith[6]

Proses Embriogenesis

Embriogenesis normal merupakan proses yang sangat kompleks.

Perkembangan pranatal terdiri atas tiga tahap yaitu:[13,14]

1. Tahap implantasi (*implantation stage*), dimulai pada saat fertilisasi/pembuahan sampai akhir minggu ketiga kehamilan.
2. Tahap embrio (*embryonic stage*), awal minggu keempat sampai minggu ketujuh kehamilan.
   - » Terjadi diferensiasi jaringan dan pembentukan organ definitif.

- Jaringan saraf berproliferasi sangat cepat dengan menutupnya tabung saraf (*neural tube*) dan fleksi segmen anterior membentuk bagian-bagian otak.
- Jantung mulai berdenyut, sehingga darah dapat bersirkulasi melalui sistem vaskular yang baru terbentuk meskipun struktur jantung belum terbentuk sempurna.
- Terlihat primordial dari struktur wajah, ekstremitas, dan organ dalam.

3. Tahap fetus (*fetal stage*) dimulai minggu kedelapan sampai lahir. Pada tahap ini diferensiasi seluruh organ telah sempurna, bertambah dalam ukuran; pertumbuhan progresif struktur skeletal, muskulus, dan terutama otak.

   Perkembangan embrio awal meliputi beberapa fenomena yang berbeda:

   - Sel-sel membentuk berbagai jaringan, organ, dan struktur tubuh.
   - Proliferasi sel sederhana terjadi dengan kecepatan yang berbeda pada berbagai bagian tubuh, baik sebelum maupun sesudah diferensiasi menjadi jaringan spesifik.
   - Beberapa tipe sel seperti melanosit mengalami migrasi ke sekitarnya sampai akhirnya sampai ke lokasi yang jauh dari tempatnya semula.[13,14]
   - Kematian sel yang terprogram, merupakan faktor penting dalam pembentukan beberapa struktur, seperti pada pemisahan jari tangan.[13,14]
   - Penyatuan (fusi) antara jaringan yang berdekatan juga merupakan mekanisme penting dalam pembentukan beberapa struktur seperti bibir atas dan jantung.[13,14]

Seluruh proses perkembangan normal terjadi dengan urutan yang spesifik, khas untuk setiap jaringan atau struktur dan waktunya mungkin sangat singkat, oleh sebab itu meskipun terjadinya perlambatan proses diferensiasi sangat singkat, dapat menyebabkan pembentukan yang abnormal tidak hanya pada struktur tertentu, tetapi juga pada berbagai jaringan di sekitarnya.[13,14]

Sekali sebuah struktur sudah selesai terbentuk pada titik tertentu, maka proses itu tidak dapat mundur kembali meskipun struktur tersebut dapat saja mengalami penyimpangan, dirusak, atau dihancurkan oleh tekanan mekanik atau infeksi.[13,14]

Embriogenesis Abnormal

- Kegagalan atau ketidaksempurnaan dalam proses embriogenesis dapat menyebabkan malformasi pada jaringan atau organ.
- Sifat kelainan yang timbul bergantung pada jaringan yang terkena, penyimpangan, mekanisme perkembangan, dan waktu pada saat terjadinya.[13,14]
- Penyimpangan pada tahap implantasi dapat merusak embrio dan menyebabkan abortus spontan.
- Diperkirakan 15% dari seluruh konsepsi akan berakhir di periode ini.[13,14]

Bila proliferasi sel tidak adekuat dapat mengakibatkan defisiensi struktur, dapat berkisar dari tidak terdapatnya ekstremitas sampai ukuran daun telinga yang kecil.[13,14]

Abnomal atau tidak sempurnanya diferensiasi sel menjadi jaringan yang matang mungkin akan menyebabkan lesi hamartoma lokal seperti hemangioma atau kelainan yang lebih luas dari suatu organ.[13,14]

Kegagalan induksi sel dapat menyebabkan beberapa kelainan seperti atresia bilier, sedangkan penyimpangan imigrasi sel dapat menyebabkan kelainan seperti pigmentasi kulit.[13,14]

Proses “kematian sel” yang tidak adekuat dapat menyebabkan kelainan, antara lain sindaktili dan atresia ani. Fusi jaringan yang tidak sempurna akan menyebabkan celah bibir dan langit-langit.[13,14]

Beberapa zat teratogen dapat menganggu perkembangan, tetapi efeknya sangat dipengaruhi oleh waktu pada saat aktivitas teratogen berlangsung selama tahap embrio.[13,14]

Kromosom manusia yang normal berjumlah 46 buah terdiri atas 22 pasangan autosom ditambah dengan pasangan kromosom XX sebagai kromosom wanita atau XY pada laki-laki.[15]

Pertumbuhan normal tidak hanya bergantung pada macam gen yang terdapat dalam kromosom ini tetapi juga pada keseimbangan gen-gen tersebut.[15]

Perubahan jumlah kromosom sering terjadi akibat kegagalan pendistribusian kromosom pada saat pembelahan sel. Pada saat pembagian reduksi saat *gametic meiotic*, salah satu dari tiap pasang autosom dan salah satu dari kromosom kelamin terbagi secara random kepada sel anaknya. Selama mitosis tiap kromosom yang terbagi memisah secara longitudinal pada sentromernya sehingga tiap sel anak menerima komplemen materi genetik yang identik.[15]

Mekanisme penyebab ketidakseimbangan genetik (kelebihan atau kekurangan pencetakan gen normal) terjadi sebagai akibat penyusunan dan maldistribusi kromosom.

Mosaik

Mosaik adalah keadaan yang menggambarkan suatu individu atau jaringan yang mempunyai lebih dari satu garis sel yang berbeda secara genetik

tetapi berasal dari satu zigot yang tunggal. Walaupun selama ini telah terbiasa dengan pola pikir bahwa suatu individu tersusun dari sel yang seluruhnya membawa komplemen gen dan kromosom yang serupa, namun hal ini merupakan suatu konsep terlalu sederhana.

Telah diketahui konsep mosaik yang terjadi akibat inaktivasi X yang menurunkan dua populasi berbeda pada sel somatis wanita, yang ternyata X paternal merupakan kromosom aktif dan X maternal juga merupakan kromosom aktif.

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.[16-20]

Mutasi yang terjadi selama proliferasi sel, baik pada sel somatik maupun selama gametogenesis, menyebabkan proporsi sel-sel yang mengandung mutasi yang merupakan mosaik baik somatik maupun germinal.

Klinis

Kelainan bawaan adalah abnormalitas struktur dan fungsi tubuh yang timbul sejak lahir.[9,13] Secara klinis mungkin tampak saat lahir atau mungkin terdiagnosis kemudian, sebagai contoh spina bifida merupakan kelainan bawaan struktural yang tampak jelas saat lahir, sedangkan hemofilia kelainan bawaan fungsional yang mungkin secara klinis timbul saat masa bayi atau anak-anak.[9] Bayi baru lahir dengan kelainan bawaan akan memerlukan evaluasi genetik, kelainan bawaan dapat timbul sendiri atau berhubungan dengan kelainan yang lain. Ilmu yang mempelajari kelainan bawaan disebut dismorfologi.[15]

Menurut berat ringannya kelainan bawaan terbagi menjadi dua:

1. Malformasi mayor: abnormalitas bawaan yang memiliki dampak medis dan kosmetik serta memerlukan tindakan operatif, contoh *cleft palate* dan penyakit jantung kongenital seperti *tetralogy of Fallot*.[15,16]
2. Malformasi minor: Kelainan bawaan yang tidak memerlukan tindakan medis atau kosmetik yang signifikan, tidak memengaruhi kesehatan dan perkembangan. Bayi dengan 3 atau lebih kelainan minor memiliki risiko tinggi memiliki kelainan mayor (20–25%) dan atau menjadi sindrom.[15,16]

Penyebab kelainan bawaan sangat banyak dan kompleks, kira-kira 50% penyebab kelainan bawaan belum dapat dijelaskan penyebab spesifiknya, akan tetapi secara garis besar penyebab kelainan bawaan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu:[15]

1. Penyebab genetik seluruhnya atau sebagian yang timbul sebelum konsepsi
2. Penyebab nongenetik yang timbul setelah konsepsi

Diagnosis

1. Pendekatan dismorfologi pada anak dengan kelainan bawaan

Komponen pada evaluasi dismorfologi:[13]

a. Kecurigaan

Biasanya orangtua atau perawat perinatologi akan membawa bayinya ke klinik dismorfologi bila ada kecurigaan akan suatu kelainan. Kecurigaan biasanya timbul bila terdapat kelainan kongenital, problem pertumbuhan, dan retardasi mental.

b. Analisis

Riwayat penyakit harus dicatat secara teliti dan lengkap, termasuk *pedigree*, riwayat kehamilan, persalinan, dan riwayat tumbuh kembang.

Inti evaluasi dismorfologi adalah ditemukannya anomali mayor atau minor, oleh sebab itu pemeriksaan fisis menjadi sangat penting. Pendekatan yang mungkin sangat berguna adalah pemeriksaan menurut daerah anatomi, kemudian pemeriksaan sistem organ, sebagai contoh bila didapatkan suatu kelainan pada kuku, maka harus diperhatikan secara khusus sistem ektodermal yang lain seperti rambut dan gigi. Pengukuran khusus gambaran fisik dapat sangat berguna dalam memastikan kesan akan terdapat kelainan.

Dengan izin dari orangtua, dibuat foto muka, tangan, atau area lain yang menarik. Foto ini berguna untuk dibandingkan dengan sindrom yang sudah diketahui diagnosisnya atau dapat juga untuk memantau kemajuan penderita.

Pada pemeriksaan laboratorium, pertama harus dibedakan pemeriksaan yang diperlukan untuk membuat diagnosis atau diperlukan untuk pengobatan. Sebagai contoh, seorang penderita kelainan bawaan menderita radang tenggorok, maka perlu dilakukan kultur tenggorok untuk petunjuk pengobatan. Sebagian besar anak dengan kelainan bawaan tidak memerlukan pemeriksaaan laboratorium yang spesifik atau pemeriksaan radiologi, tetapi pada beberapa keadaan tertentu diagnosis hanya dapat ditegakkan dengan pemeriksaan yang memadai. Analisis kromosom biasanya diperlukan untuk memastikan diagnosis kelainan kromosom yang sudah dikenal, atau pada kelainan kongenital multipel yang tidak dikenal. Anomali pada 3 organ berbeda yang juga disertai gangguan tumbuh tembang kemungkinan besar disebabkan oleh penyimpangan kromosom. Pemeriksaan kromosom dengan cara yang lebih canggih mungkin

juga diperlukan pada keadaan tertentu. Analisis asam amino, enzim, dan pemeriksaan lain untuk mendiagnosis kelainan metabolisme (*inborn errors of metabolism*) kadang diperlukan.

Pemeriksaan radiologis dan pemeriksaan khusus yang lain juga penting. Pemeriksaan radiologis terutama penting untuk evaluasi anak dengan tubuh pendek atau kelainan tulang. CT-*scan* digunakan antara lain untuk memeriksa cairan intrakranial dan kalsifikasi, ultrasonografi untuk mengevaluasi hidrosefalus pada neonatus serta melihat struktur jantung dan ginjal. *Magnetic resonance imaging* (MRI) untuk memeriksa secara terperinci jaringan lunak. Pemeriksaan lain yang mungkin diperlukan antara lain *visual evoked response studies, brainstem auditory evoked potential,* dan lain-lain.

Untuk menegakkan diagnosis kadang diperlukan usaha lain, yaitu memeriksa keluarga dan menunggu sambil mengamati (*watchful waiting*). Pada *watchful waiting* kita menunggu perkembangan berikutnya, sebagai contoh, diagnosis pasti tidak mungkin ditegakkan pada seorang bayi usia 3 bulan yang menderita hipotonia dan lingkar kepala yang relatif kecil. Kemudian diamati selama beberapa bulan. Bila tonus otot berangsur meningkat menjadi hipertonik dan kemampuan motorik kasar tertinggal dari kemampuan sosial, maka diagnosis yang paling mungkin adalah kerusakan otak (*brain damage*) pranatal. Apabila hipotonia menetap disertai nafsu makan yang meningkat dan obesitas, menunjukkan indikasi kuat sindrom Prader Willi. Orangtua harus diberi penjelasan tentang penyebab ditundanya penentuan diagnosis

c. Konfirmasi

Idealnya pada tahap ini sudah didapatkan diagnosis akhir.

Beberapa Macam Pengelompokan Kelainan Bawaan

1. Menurut gejala klinis

Kelainan bawaan dikelompokkan berdasarkan hal-hal sebagai berikut:[2,17,19]

a. Kelainan tunggal (*single-system defects*)

Porsi terbesar kelainan kongenital terdiri atas kelainan yang hanya mengenai satu regio dari satu organ (*isolated*). Contoh kelainan ini yang juga merupakan kelainan kongenital yang tersering adalah celah bibir, *club foot,* stenosis pilorus, dislokasi sendi panggul kongenital, dan penyakit jantung bawaan. Sebagian besar kelainan pada kelompok ini penyebabnya adalah multifaktorial, menggambarkan efek kumulatif dari berbagai efek yang ringan dari berbagai gen, dan kemungkinan faktor lingkungan sebagai pencetusnya. Kelainan ini meningkat angka kejadiannya pada beberapa keluarga dan suku, tetapi tidak mengikuti pola hukum Mendel seperti pada kelainan yang disebabkan oleh mutasi gen mayor. Secara klinis (mungkin juga secara patogenesis) kelainan yang berdiri sendiri (*isolated*) ini identik dengan kelainan serupa yang merupakan bagian dari suatu sindrom.

b. Asosiasi (*association*)

Asosiasi adalah kombinasi kelainan kongenital yang sering terjadi bersama-sama. Istilah asosiasi untuk menekankan kurangnya keseragaman dalam gejala klinis antara satu kasus dan kasus yang lain. Sebagai contoh ”Asosiasi VACTERL” (vertebral, anomali, atresia anal, *cardiac malformation, tracheoesophageal* fistula, anomali renal, *limbs defects*). Sebagian besar anak dengan diagnosis ini, tidak mempunyai keseluruhan anomali tersebut, tetapi lebih sering mempunyai variasi kelainan di atas.

Nilai utama asosiasi adalah untuk memikirkan berbagai kelainan tersembunyi yang harus dicari.

Angka kejadian ulang kondisi ini sangat kecil dan prognosisnya bergantung pada derajat beratnya kelainan dan juga pada kemungkinan apakah kelainan tersebut dapat dikoreksi atau tidak. Perkembangan mental biasanya tidak terganggu, tetapi pertumbuhan mungkin agak terlambat.

c. Sekuens (*sequences*)

Adalah suatu pola kelainan kongenital multipel yang kelainan utamanya diketahui. Sebagai contoh, pada p*otter sequence* kelainan utamanya adalah aplasia ginjal. Tidak terdapat produksi urin mengakibatkan jumlah cairan amnion setelah kehamilan pertengahan akan berkurang dan menyebabkan tekanan intrauterin dan akan menimbulkan deformitas seperti tungkai bengkok serta kontraktur pada sendi dan menekan wajah (*Potter facies*). Oligohidramnion juga berefek pada pematangan paru sehingga pematangan paru terhambat, oleh sebab itu bayi baru lahir dengan *potter sequence* biasanya lebih banyak meninggal karena distres respirasi dibandingkan dengan karena gagal ginjal.

Sebagian besar penyebab sekuens tidak diketahui, kemungkinan disebabkan oleh multifaktorial.

d. Kompleks (*complexes*)

Istilah ini dipopulerkan oleh Opitz yang menggambarkan pengaruh berbahaya yang mengenai bagian utama suatu regio perkembangan embrio, yang mengakibatkan kelainan pada berbagai struktur yang berdekatan yang mungkin sangat berbeda asal embriologinya tetapi mempunyai letak yang sama pada titik tertentu saat perkembangan embrio. Beberapa “kompleks” disebabkan oleh kelainan vaskular. 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 tulang dan otot yang diperdarahinya. Contoh "kompleks", termasuk *hemifacial microsomia, sacral agenesis, sirenomelia Poland anomaly,* dan *Moebius syndrome.*

e. Sindrom

Seperti sudah dijelaskan di atas, 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 suatu "sindrom". Istilah *syndrome* berasal dari bahasa Yunani yang berarti "berjalan bersama". Pada pengertian yang lebih sempit, sindrom bukanlah suatu diagnosis, tetapi hanya sebuah label yang tepat. Apabila penyebab suatu sindrom diketahui, sebaiknya dinyatakan dengan nama yang lebih pasti, seperti *Hurler syndrome* menjadi *Mucopolysaccharidosis type I*. Sindrom biasanya dikenal setelah laporan oleh beberapa penulis tentang berbagai kasus yang mempunyai banyak persamaan. Sampai tahun 1992 dikenal lebih dari 1.000 sindrom dan hampir 100 di antaranya merupakan kelainan kromosom, sedangkan 50% kelainan kongenital multipel belum dapat digolongkan ke dalam sindrom tertentu.[9]

2. Menurut berat ringannya

Kelainan bawaan dibedakan menjadi:

a. Kelainan mayor

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

b. Kelainan minor

   Kelainan minor adalah kelainan yang tidak memerlukan tindakan medis

Penatalaksanaan

Kelainan bawaan ini harus terdeteksi segera saat lahir untuk diinformasikan kepada dokter kebidanan dan keluarga pasien, sedangkan segi penatalaksanaan terbagi atas:

1. Kelainan bawaan yang memerlukan tindakan emergensi
2. Kelainan bawaan yang tidak memerlukan tindakan emergensi, tetapi pendekatan secara cermat.
   a. Pendekatan dismorfologi
   b. Pendekatan sindromologi
   c. Pendekatan konseling genetik
   d. Konseling prakonsepsi

1. Kelainan bawaan yang memerlukan tindakan emergensi

Berikut ini adalah kelainan bawaan yang selain harus dilakukan konseling tapi harus mendapat tindakan segera:

1. Celah bibir dan celah langit-langit
2. Atresia koana
3. Kelainan rongga toraks
4. Hernia diafragmatika
5. Kelainan rongga rerut
6. Anus imperforat

7. Hipospadia
8. Meningomielokel (*meningomyelocele)*
9. Kelainan ekstremitas
10. Kelainan kromosom yang letal
    a. Trisomi 13 (sindrom Patau)
    b. Trisomi 18 (sindrom Edward)

2. Kelainan bawaan yang tidak memerlukan tindakan emergensi, tetapi pendekatan secara cermat

Pendekatan dismorfologi

Istilah dismorfologi pertama kali dicetuskan oleh Dr. David Smith pada tahun 1960 untuk menjelaskan suatu ilmu mengenai kelainan bentuk fisik bawaan pada manusia. Secara istilah, dismorfologi diartikan sebagai ilmu pengetahuan mengenai bentuk yang abnormal yang menekankan pada perkembangan struktur abnormal. Sebagai disiplin ilmu pengetahuan, dismorfologi adalah suatu kombinasi konsep, ilmu pengetahuan, dan dilihat secara embriologi, genetika klinis, serta pediatrik. Sebagai suatu subspesialistik dalam bidang kedokteran, dismorfologi digunakan untuk seseorang dengan abnormalitas kongenital dan keturunannya. Kapanpun apabila seorang dokter dihadapkan dengan pasien yang memiliki cacat lahir, maka dokter tersebut dikatakan sebagai seorang dismorfologis (ahli dismorfologi).

Pendekatan dismorfik ini dapat dilakukan dengan beberapa cara:

1. Scotland Yard
2. Watson
3. Sherlock Holmes

Konseling Genetik

Pemberian konseling atau nasihat genetik adalah suatu upaya pemberian advis terhadap orangtua atau keluarga penderita kelainan bawaan yang diduga mempunyai faktor penyebab herediter, tentang apa dan bagaimana kelainan yang dihadapi ini, bagaimana pola penurunannya, serta bagaimana tindakan penatalaksanaannya, bagaimana prognosisnya, dan juga upaya untuk melaksanakan pencegahan ataupun menghentikannya.[22,23]

Berdasarkan definisi tersebut di atas, terdapat tiga aspek konseling genetik:[22–24] (seperti yang terlihat pada Gambar 1).

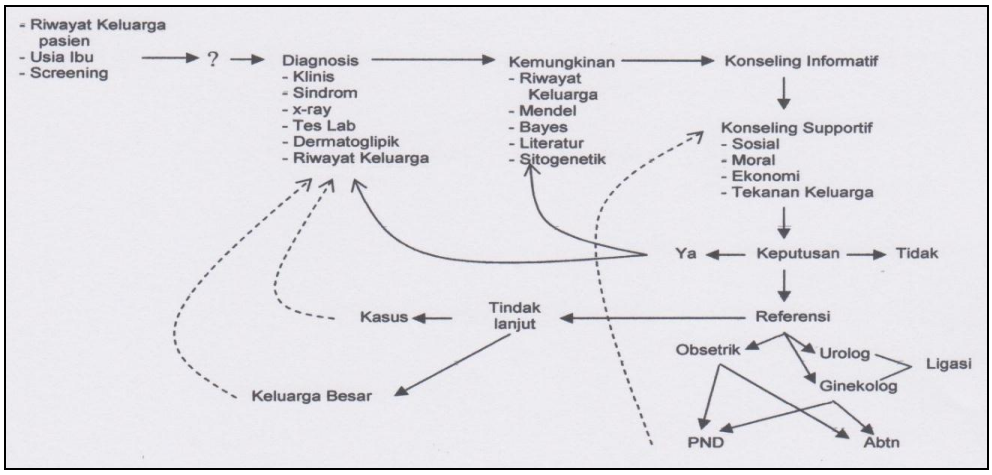
a. Aspek diagnosis, tanpa hal tersebut semua saran/nasihat tidak akan berdasar dan hanya berdasarkan dugaan. Tidak ada cara lain untuk mendapatkan diagnosis yang pasti. Untuk menilai risiko genetik diperlukan data riwayat keluarga yang tepat, lengkap, dan mendetil.
b. Perkiraan risiko yang sesungguhnya, pada beberapa situasi hal ini mudah untuk dilakukan dan pada situasi yang lain akan sangat sulit.
c. Tindakan suportif, untuk memberikan kepastian bahwa pasien dan keluarganya memperoleh manfaat dari nasihat yang diberikan dan tindakan pencegahan yang dapat dilakukan.

Akhir-akhir ini makin meningkat pasangan suami istri yang memerlukan pelayanan konseling untuk mencegah kelahiran kelainan bawaan, baik didasari oleh riwayat kelahiran kelainan bawaan pada keluarganya, ataupun kekhawatiran sehubungan dengan usia pasangan tersebut yang agak lanjut.[22,23]

Dahulu banyak yang beranggapan bahwa nasihat genetik ini hanyalah suatu pemecahan masalah secara statistik untuk memperkirakan kemungkinan berulangnya suatu kelainan genetik. Adapula yang

beranggapan bahwa kegiatan ini hanyalah suatu pemeriksaan kromosom untuk melihat hasil analisis sitogenetik limfosit. Ternyata masing-masing anggapan tersebut mempunyai kebenaran, tetapi tidak lengkap.

Sebagai kelanjutan pelaksanaan konseling genetik ini akan timbul permasalahan yang sering terjadi pada keluarga penderita. Hal-hal ini harus dapat diperbincangkan untuk dapat dibuat suatu penyelesaiannya, antara konselor genetik dan penderita.[22]



Gambar 1 Proses Konseling Genetik
Sumber: Harper[22]

Tujuan konseling genetik untuk mengumpulkan data medis maupun genetik dari pasien ataupun keluarga yang berpotensi, dan menjelaskan langkah-langkah yang dapat dilakukan. Konseling genetik dimulai dengan pertanyaan mengenai kemungkinan terjadinya kelainan genetik yang diajukan oleh orangtua/wali penderita.[15,22,23]

Dari fakta-fakta yang disebutkan di atas, tampak bahwa hal yang paling penting pada konseling genetik adalah hasil diagnosis yang tepat. Hasil diagnosis yang tepat ini hanya dapat diperoleh dengan membangun kerjasama yang baik, profesional, dan multidisiplin antara dokter anak,

dokter kandungan, ahli sindromogi, biologi molekular, sitogenetik, radiologi, neurologi, kardiologi, pekerja sosial, psikiater, dan lain sebagainya.

Kegiatan konseling genetik harus diatur dengan baik bersama-sama dengan disiplin ilmu yang lain yang mendukung genetik klinis, seperti terlihat pada diagram di bawah ini. Kenyataannya tidak mungkin untuk melakukan kegiatan genetika klinis secara sendiri-sendiri, hal ini mutlak dilakukan secara kooperatif dari berbagai disiplin ilmu.

Masalah Konseling Genetik

Berbagai permasalahan sering dijumpai pada pelaksanaan konseling genetik ini, antara lain:[15,22]

a. Penderita hidup di masa lalu dan pada masa tersebut belum didapatkan pemeriksaan yang relevan
b. Penderita meninggal sebelum sempat dilakukan pemeriksaan yang lengkap
c. Tidak berhasilnya diperoleh diagnosis yang jelas, walaupun penderita masih hidup
d. Penegakan diagnosisnya salah

Pemecahan Masalah

a. Penderita harus selalu diperiksa teliti
b. Anggota keluarga berisiko juga selalu harus diperiksa
c. Pemeriksaan dilakukan berulangkali agar jawaban yang diperoleh lebih akurat
d. Keluarga yang sudah tua ditanya dengan teliti dan lengkap, sebab informasi akan didapat lebih luas
e. Buat perencanaan pertemuan selanjutnya dengan teratur dan lebih matang

f. Dilakukan pemeriksaan pendukung yang lengkap untuk mendapatkan diagnosis yang tepat seperti pemeriksaan sitogenetik, analisis DNA, enzim, biokimiawi, radiologi, USG, CT-*scan,* dan sebagainya.

Masalah Konseling Genetik di Indonesia

Masalahan konseling genetik di Indonesia juga bersifat spesifik, karena di Indonesia dapat dikatakan kegiatan ini belum ada, dalam arti belum sesuai dengan yang seharusnya dilaksanakan sesuai dengan definisi ataupun skema kerja konseling genetik. Hal ini disebabkan antara lain oleh karena:[23]

a. Kurikulum pendidikan dokter di Indonesia saat ini telah memasukkan genetik medik, namun penerapannya masih sebatas ilmu dasar, mungkin karena masih banyak masalah lain yang masih dominan untuk dipelajari.
b. Masih sangat kurangnya pencatatan data pribadi, baik untuk bidang umum ataupun khususnya bidang kesehatan. Hal ini sangat menyulitkan penelusuran data untuk penelaahan analisis *pedigree*.
c. Biaya untuk pemeriksaan pendukung diagnosis yang mahal, menyebabkan hanya sebagian kecil masyarakat yang dapat melakukan pemeriksaan tersebut.
d. Dari segi etik dan moral, beberapa hal yang menyangkut tahap akhir konseling genetik tidak dapat dilaksanakan, sehingga tindakan hanya sebatas perhitungan risiko berulang (penilaian *recurrence risk*) yang sudah tentu segi ketepatannya bersifat relatif.
e. Budaya masyarakat kita yang bersikap pasrah dan cenderung apatis, menyebabkan sering terjadi pengulangan kejadian kelainan genetik.

Berhubung dengan beberapa kendala dalam hal masalah etis dan moral di beberapa negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia,

kegiatan nasihat genetik ini kurang dapat berkembang dengan optimal, sehingga dipertimbangkan untuk melaksanakan hal-hal yang sepenuhnya tindakan ke arah pencegahan kelahiran bayi dengan kelainan bawaan. Tindakan tersebut adalah pelaksanaan konseling prakonsepsi.

Rangkuman

Kelainan bawaan merupakan suatu tantangan bagi tenaga kesehatan di seluruh dunia terutama dalam era *beyond* MDGs. Berbagai variasi etiologis, keilmuan dasar, klinis dan penatalaksanaan, merupakan hal yang penting dikenali oleh segenap lapisan pelayanan kesehatan. Konseling genetik yang merupakan salah satu upaya penatalaksanaan kelainan bawaan dengan sebab genetik merupakan langkah pendukung yang penting untuk bayi maupun keluarganya.

Daftar Pustaka

1. Cordero JF. Registries of birth defects and genetic diseases. Pediatr Clin North Am. 1992;39:65–70.
2. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of dimes: global report on birth defects. New York: White Plains; 2006.
3. WHO. Birth defects. 2010 (diunduh 13 Desember 2012). Tersedia dari: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf.
4. Lee B. Integration of genetics into pediatric practice. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NV, Behrman RE, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. hlm. 376–415, 629.
5. Aase JM. Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner. Dalam: Hall JG, penyunting. The Pediatric Clin N Am. 1992;39.

6. Connor JM, Smith MAF. Essential medical genetics. Edisi ke-5. London: Blackwell scientific Publication; 1997.
7. Bianchi DW. Genetic issues presenting in the nursery. Dalam: Cloherty JP, Stark AR, penyunting. Manual of neonatal care. Edisi ke-6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Breemer FA. The science and art of dysmorphology. Dalam: Muljono DH, Sudoyo H, Harahap A, penyunting. Recent advances in medical genetics. Jakarta: Dutch Foundation Postgraduate Medical Course in Indonesia; 1995.
9. Seashore MR, Wappner RS. Genetic in primary care & clinical medicine. Edisi ke-1. Stamford: Lange Medical Book; 1996.
10. Liu dkk. 2012. Global, regional and national causes of child mortality in 2000–2010: Lancet. DOI: 10.10.1016/S0140-60560-1.
11. Searo-NPD-2007-2008.
12. Pune Public Health 2013.
13. Aase JM. Diagnostic dysmorphology. Edisi ke-1. New York & London: Plenum Medical Book Company; 1990.
14. Indrasanto E, Effendi SH. Pendekatan diagnosis kelainan bawaan menurut klasifikasi. European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT). Penelitian belum dipublikasi. 2006.
15. Jones KL. Smith's recognizable pattern of human malformation. Edisi ke-6. Philadelphia: WB Saunders Co; 2006.
16. Toomey KE. Medical genetics for the practitioner. Pediatr Rev. 1996;17(5):162–73.
17. Zaslav AL, Fallet S, Blumenthal D, Jacob J, Fox J. Mosaicism with a normal cell line and an unbalanced structural rearrangement. Am J Med Genet. 1999;82(1):15–9.

18. Frizzley JK, Stehan MJ, Lamb AN, Jonas PP, Hinson RM, Moffitt DR, dkk. Ring 22 duplication deletion/mosaicism: clinical, cytogenetic, and molecular characterisation. J Med Genet. 1999;36:237–41.
19. Ghaffari SR, Boyd E, Connor JM, Jones AM, Tolmie JL. Mosaic supernumerary ring chromosome 19 identified by comparative genomic hybridisation. J Med Genet. 1998;35(10):836–40.
20. Leshin L. Mosaic Down's syndrome. Tersedia dari: http://www.ds-health.com/mosaic.htm, 1999.
21. Aylsworth AS. Genetic counseling for patients with birth defect. Dalam: Hall JG, penyunting. The pediatric clinics of North America. Vol 39. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992.
22. Harper PS. Practical genetic counseling. Edisi ke-2. Wright: Bristol; 1984
23. Wahidiyat I, Boedjang RF. The role of perinatology in the improvement of the quality of mankind. Perinatology; proceedings of the 5th Asia-Oceania Congress of perinatology, Bali, Indonesia, 1988. Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford.
24. Nora JJ, Fraser FC. Medical genetics, principles and practice, Edisi ke-3. Philadelphia London: Lea & Febiger; 1989.