

Autosomal dominan dan resesif

Darmono

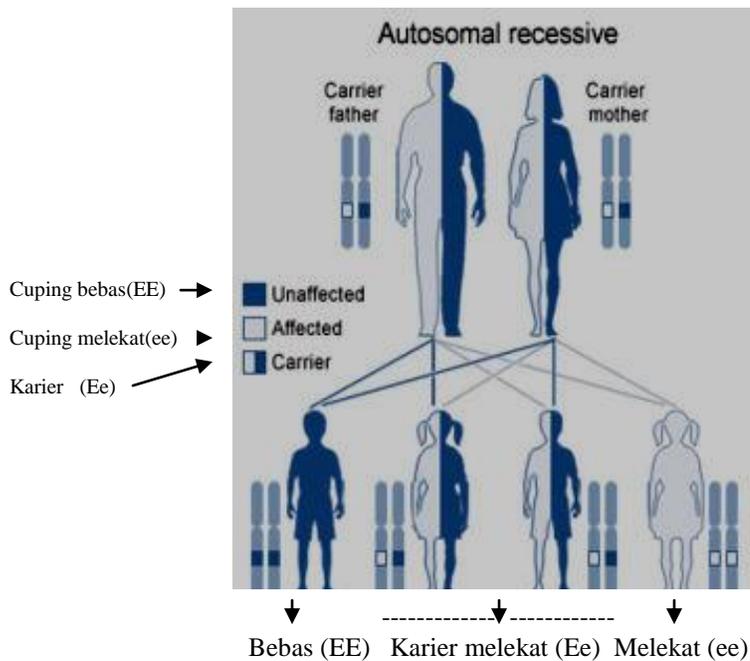
Profesor riset bidang Toksikologi

Dalam ilmu genetika, dominan adalah pengaruh dari gen tertentu terhadap penampilan atau disebut fenotipe suatu organisme. Pada kebanyakan hewan (termasuk manusia) dan tanaman, mereka mempunyai dua kopi gen pada genom mereka, yang diturunkan masing-masing dari kedua orang tua mereka. Perbedaan variasi dari gen yang spesifik (misalnya pada cuping telinga) disebut allele. Bila suatu organisme menurunkan dua allele masing-masing dari kedua orang tuanya, dan berpenampilan atau fenotipenya terlihat hanya dari salah satu orangtuanya atau dari satu allele saja, maka allele tersebut adalah dominan, sedangkan satu allele lainnya penampilannya tidak nampak, maka disebut allele resesif. Misalnya pada orang tua yang memberi keturunan pada bentuk cuping telinga bebas dari salah satu orangtuanya, sedangkan satu allele lainnya dari orangtua yang mempunyai cuping telinga melekat. Anak yang diturunkan mempunyai bentuk cuping telinga bebas, maka bentuk cuping telinga bebas tersebut adalah allele yang dominan terhadap cuping telinga melekat (Lihat Gambar 6.1). Bila seseorang mengharapkan anaknya mempunyai cuping telinga melekat, maka kedua orangtuanya harus mempunyai cuping telinga melekat. Tetapi hal tersebut tidaklah absolute, bilamana kedua orangtuanya mempunyai cuping telinga bebas tetapi membawa karier cuping telinga melekat, maka salah satu anaknya akan mempunyai bentuk cuping telinga melekat.



Gambar 6.1. Bentuk cuping telinga bebas (free earlobe/kiri) dan bentuk cuping telinga melekat (attached earlobe/kanan).

Pada kebanyakan kasus hubungan dominan dan resesif tersebut terdapat pada gen yang terkode (terciri) sebagai enzim, sedangkan pasangan resesifnya tidak terkode. Biasanya fungsi normal dapat dipelihara oleh hanya satu bagian (separoh) dari sejumlah enzim tersebut. Dalam hal ini satu kopi allele dominan memproduksi cukup enzim untuk kebutuhan pasangan allelenya, sehingga berefek seperti pada allele normal. Pada gambar 6.2 terlihat bahwa kedua orang tuanya mempunyai cuping telinga bebas, tetapi mereka sebagai pembawa gen atau allele cuping telinga melekat, sehingga salah satu anaknya (25%) akan mempunyai bentuk cuping telinga yang melekat.



Gambar 6.2. Autosomal resesif, terlihat ayah dan ibunya sebagai pembawa gen karier, menurunkan satu anak cuping bebas (25%), dua anak sebagai karier/cuping bebas (50%) dan satu anak cuping melekat(25%).

Autosomal dominan ditemukan oleh Gregor Mendel yang memperkenalkan huruf besar untuk alele dominan dan huruf kecil untuk alele resesif, sampai sekarang masih digunakan untuk pelajaran genetika (misalnya huruf **E** untuk alele cuping telinga bebas dan huruf **e** untuk alele cuping telinga melekat). Walaupun teori nomenklatur tersebut baik untuk digunakan tetapi sebenarnya tidak terlalu tepat, karena dominan bukan milik dari satu alele saja, tetapi sangat berhubungan dengan alele lainnya. Seorang ahli genetika menggunakan istilah dominan dalam pengertian yang lain, yaitu membedakan diantara dominan komplit dan hubungannya dengan alele lainnya. Hubungannya dengan dominan inkomplit atau dominan sebagian (partial dominan) adalah lebih mudah dimengerti, karena pengaruh hubungan diantara dua alele sangat jelas. Hubungan tersebut dinamakan “codominance”, yang artinya hubungan yang membedakan menurut fenotipenya, dimana fenotipe tersebut akan terlihat apabila kedua alele hadir pada gen tersebut.

Manusia mempunyai 23 pasangan kromosom homolog, 22 pasang autosomal kromosom dan satu pasang X dan Y seks kromosom, dan diperkirakan mengandung sekitar 20.000 sampai 25.000 gen. Setiap pasang kromosom mempunyai gen yang sama, walaupun pada umumnya gen homolog dari setiap orangtuanya akan mempunyai sekuensi yang identik. Adanya perbedaan variasi yang khas mungkin pada gen tunggalnya yaitu alele. Pada gen tunggal warna mata misalnya, ada alele mata biru, alele mata coklat, alele mata hijau dan alele mata hitam. Sehingga dari contoh tersebut memungkinkan seorang anak mendapatkan warna mata dari masing-masing orang tuanya, yaitu alele mata biru dari ayahnya dan alele mata coklat dari ibunya. Hubungan dominan diantara alele yang diturunkan mungkin tidak diekspresikan atau mungkin dapat diekspresikan.

Alele dominan

Hubungan dominan-resesif juga dapat dilihat pada golongan darah sebagai contoh fenotipe dari suatu keturunan. Golongan darah A adalah dominan pada seseorang yang mempunyai genotipe dua alele AA sebagai homozigot dan dua genotipe alele Aa sebagai heterozigot. Kebanyakan garis keturunan dideterminasi sebagai pasangan gen, yang masing-masing diturunkan dari masing-masing orangtuanya. Kebanyakan pasangan tersebut satu adalah alele dominan dan menutupi alele lainnya yang resesif. Misalnya seseorang mempunyai alele golongan darah A dan alele golongan darah O, Orang tersebut golongan darahnya adalah A. Pada seseorang yang mempunyai golongan darah O, kedua alelanya pasti O sebagai alele resesif.

Dominan komplit (simple dominant)

Pada dominan komplit, alele dominan selalu diekspresikan, misalnya pada bunga dari suatu jenis tanaman mempunyai warna jingga pada alele dominannya, sedangkan alele resesifnya putih, maka pada persilangannya akan tetap berwarna jingga. Sehingga garis keturunannya mempunyai tiga model, yaitu:

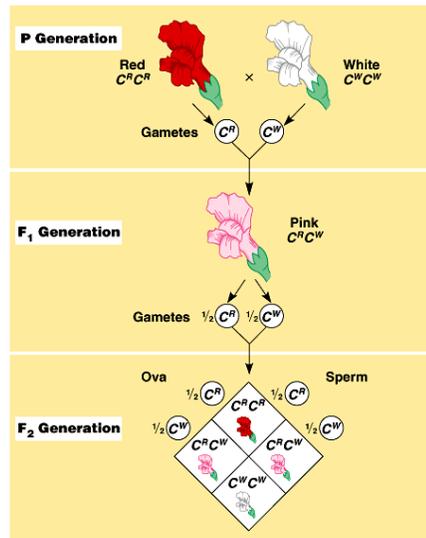
- keduanya alele jingga (JJ)
- keduanya alele putih (jj)
- satu alele jingga dan satu alele putih (Jj)

Bila dua alele sama, atau homozigot (JJ) warna bunganya jingga, dan homozigot (jj) warnanya putih. Tetapi bila pada individu mempunyai alele heterozigot (Jj), maka warna bunganya tetap jingga. Sehingga dalam hal ini warna putihnya dihambat/ditekan. Hal tersebut seperti pada bentuk cuping telinga bebas dan melekat. Begitu juga pada ras warna kulit diduga warna kulit hitam (bangsa Afrika), warna kulit putih (bangsa Eropa), dan warna kulit kuning (bangsa Mongolia/cina), diduga merupakan kelompok gen dominan komplit.

Dominan inkomplet (partial dominant)

Dominan inkomplet ditemukan pertama kali oleh Karl Correns. Dominan inkomplet disebut juga dominan partial, yang merupakan genotipe heterozigot yang akan menghasilkan fenotipe intermediet, yang artinya masing-masing alele mempengaruhi fenotipe keturunannya. Persilangan dua fenotipe intermediate atau disebut "monohybrid heterozigotes" menghasilkan penampilan campuran dari kedua fenotipe orangtuanya. Sehingga rasio fenotipe yang dihasilkan 1:2:1, yang seharusnya 3:1 bila salah satu alele dominan terhadap alele lainnya (dominan komplit).

Misalnya pada sejenis tanaman "carnation" yang mempunyai alele bunga merah (C^R), dan alele bunga putih (C^W), akan menghasilkan bunga pink (oranye) pada keturunannya pertama /F1($C^R C^W$). Hal tersebut diduga berlaku pada ras warna kulit pada manusia, misalnya warna kulit sawo matang, mungkin kasus ini juga merupakan persilangan dominan inkomplet, tetapi sampai sekarang hal tersebut masih dalam penelitian lebih dalam.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Gambar 6.3. Persilangan antara warna merah(C^R) dan warna putih(C^W) yang menghasilkan keturunan warna pink pada F₁($C^R C^W$) pada rasio 1(merah):2(pink):1(putih) pada F₂.

Codominan

Pada alele codominan, dua alele adalah dominan dan diekspresikan bersama-sama. Sebagai contoh adalah pada sistem penggolongan darah A,B,O. Pada golongan darah pada manusia ada tiga alele yaitu alele A, alele B dan alele i. Dimana alele i menyebabkan golongan darah O yang merupakan alele resesif terhadap alele A dan B. Sedangkan alele A dan B adalah alele dominan terhadap masing-masing alele. Bila seseorang mempunyai dua alele A dan B, maka golongan darahnya adalah AB.

	A	i
B	AB	B
i	A	O

Gambar 6.4 persilangan antara ayah dengan golongan darah heterozigot Ai dan ibu dengan heterozigot Bi, menghasilkan anak dengan golongan darah O (ii).

Dari hubungan alele dominan-resesif tersebut menghasilkan keturunan dengan fenotipe yang tidak menimbulkan gangguan fisiologis atau penyakit bagi keturunannya, sehingga tidak menjadikan masalah bila keturunannya mengalami kelainan dari kedua orang tuanya. Tetapi akhir-akhir ini atau beberapa puluh tahun belakangan ini, kelainan hubungan dominan-resesif dapat menimbulkan penyakit pada keturunannya. Kelainan keturunan genetik tersebut banyak disebabkan oleh terjadinya mutasi gen pada kedua orangtuanya yang berakibat penyakit bagi keturunannya.

Gangguan penyakit karena perubahan genetik

Gangguan perubahan genetik yang menyebabkan penyakit, frekuensinya meningkat belakangan ini. Hal tersebut terjadi mungkin karena kemajuan ilmu biologi molekuler dalam penelitian genetik, dan juga karena perubahan lingkungan yang mengakibatkan terjadinya mutasi genetik, atau berkembangnya ilmu pengobatan yang tidak terduga dapat menyebabkan perubahan genetik yang diturunkan. Beberapa perubahan genetik yang dapat menyebabkan penyakit ada bermacam-macam,

yaitu adanya penyakit yang disebabkan perubahan gen tunggal, ada yang bersifat autosomal dominan, dan juga bersifat autosomal resesif. Berbagai penyakit penyebab gangguan kelainan keturunan tersebut menyebabkan ketidak normalan bentuk fisik maupun fisiologis dari penderitanya.

Hampir semua penyakit yang disebabkan karena gangguan keturunan, berasal dari terjadinya mutasi genetik dari orang tuanya yang kemudian diturunkan kepada anaknya. Anak yang menderita sebagai akibat dari mutasi gen pada orang tuanya, kemudian akan menurunkan kepada anak cucu mereka apabila kondisinya memungkinkan, misalnya pada autosomal dominan, resesif, dan gangguan pada waktu terjadinya proses pembelahan sel, baik sel induk (autosomal) maupun sel sperma/ovum (sel germinal). Sehingga bila ditelusuri awal mulanya terjadinya penyakit genetik adalah suatu proses evolusi dari kehidupan manusia didunia ini. Pada awal terjadinya penyakit keturunan ini yang dituding pertama kalinya adalah ulah manusia itu sendiri, yaitu berupa terjadinya perubahan lingkungan karena ulah manusia, perilaku kehidupan manusia yang mengejar kehidupan yang nikmat, misalnya mengkonsumsi makanan, obat, dan berbagai bahan kimia yang menyebabkan kenikmatan sesaat.

Beberapa klasifikasi terjadinya penyakit yang dapat ditemukan sampai saat ini adalah beberapa jenis, menurut perubahan sel kromosom dan susunan DNANYa yaitu:

- Autosomal dominan: Penyebab penyakit Achondroplasia, Huntington diseases, Neurofibromatosis, Marfan disease, dan beberapa penyakit genetik lainnya yang masih dalam penelitian.
- Autosomal resesif: Menyebabkan penyakit Cystic fibrosis, Sickle cell anemia, Spinal muscular atrophy, dan penyakit genetik lainnya yang belum teridentifikasi dengan jelas.

Penyakit genetik autosomal dominan

Achondroplasia

Achondroplasia adalah suatu gangguan genetik yang mengakibatkan hambatan pertumbuhan tulang yang dapat didiagnosis sejak bayi lahir dan pada awal kehidupan mereka. Anak laki maupun perempuan mempunyai kesempatan yang sama untuk menderita gangguan keturunan ini. Di Australia ada sekitar 1 diantara 20.000 anak menderita kelainan ini. Pada awal masa pertumbuhan, tulang rawan (cartilago), berkembang normal menjadi tulang sejati, tetapi pada penderita penyakit ini sel tulang rawan berkembang lebih lambat daripada normal. Hal ini terjadi terutama pada tulang panjang seperti tulang lengan dan kaki, dan cenderung lebih pendek dan menyebabkan pendeknya tulang secara keseluruhan (kerdil). Tetapi bentuk tulang tubuh dan tulang lainnya kadang terlihat normal, sedangkan tulang lengan dan kakinya lebih pendek. Bentuk lain yang terjadi adalah tulang kepalanya besar yang biasanya bagian depan (kening) lebih menonjol dengan bagian hidung melekuk kedalam, lengan pendek dengan jari tangan pendek dan besar, siku melengkung, pendengaran agak berkurang dan bernafas agak terengah-engah.



Gambar 6.5. Anak kembar yang memperlihatkan kondisi achondroplasia pada salah satunya atau disebut dwarf (kerdil).

Etiologi achondroplasia

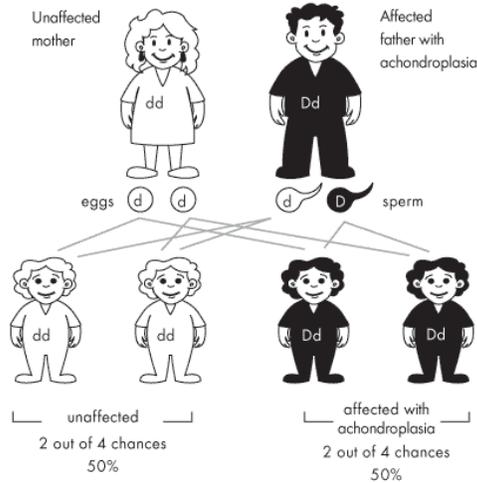
Seperti telah diterangkan pada bagian depan, setiap orang mempunyai dua kopi gen yang berurutan dari no.1 sampai dengan 22 (autosomal gen). Setiap orang mempunyai dua kopi gen yang berlokasi pada kromosom no. 4, dimana gen pada kromosom no 4 ini sangat berperan dalam pertumbuhan tulang. Gen ini disebut “fibroblast growth factor reseptor-3” (FGFR3). Individu yang menderita achondroplasia mempunyai salah satu kopi gen FGFR3 yang dapat menyebabkan kelainan. Mereka mempunyai gen faulty (gen defek) FGFR3 dan gen kopi yang sama lainnya yang normal. Achondroplasia adalah penyakit genetik yang diturunkan dari orangtuanya kepada anaknya melalui gen mereka tersebut. Ada dua factor yang mempengaruhi terjadinya proses penurunan FGFR3 pada anaknya yang menyebabkan achondroplasia:

- Kopi gen defek FGFR3 terletak dalam kromosom no 4, dari autosomal kromosom
- Pengaruh perubahan kopi gen defek FGFR3 adalah dominant terhadap gen kopi yang normal sebagai pasangan gen dalam kromosom no. 4.

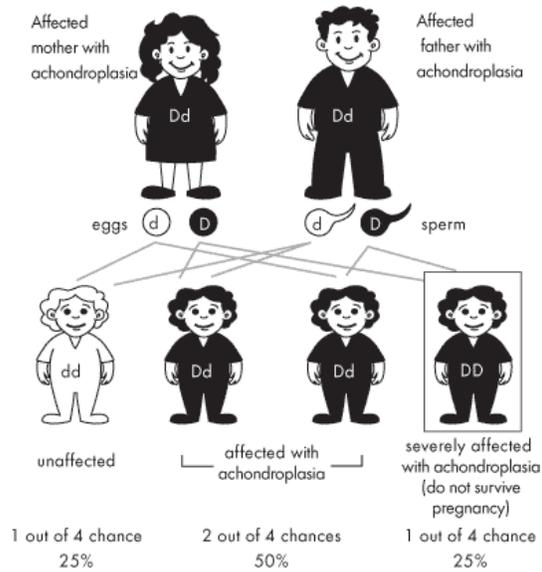
Pola keturunan gen defek penyebab achondroplasia dalam suatu keluarga adalah keturunan **autosomal dominant**. Seperti terlihat pada gambar 6.6 dan 6.7. gen defek yang menyebabkan achondroplasia disimbolkan sebagai huruf D, sedangkan kopi gen normal adalah huruf d. Pada gambar 6.6. terlihat orangtua mempunyai gen defek achondroplasia karena kerusakan pada gen FGFR3, sehingga ada empat kemungkinan kombinasi dari informasi genetic yang diturunkan oleh orangtuanya. Artinya setiap kehamilan ada beberapa kesempatan untuk menurunkan penyakit achondroplasia, yaitu:

- Satu dari dua atau dua dari empat (50%) kemungkinan dari anak mereka mendapat keturunan kopi dari gen defek FGFR3 dan menderita achondroplasia.
- Kesempatan yang sama (1 dari 2) atau 50% dari anak mereka akan menurunkan kopi gen normal dari FGFR3 dari orangtua mereka (ayah/ibu) yang menderita achondroplasia, begitu juga gen normal dari kedua orangtuanya yang normal (tidak menderita achondroplasia). Pada kasus ini, anak tersebut tumbuh normal dan tidak menurunkan kopi gen defek FGFR3 kepada anak-anak mereka.

Sedangkan pada gambar 6.6. terlihat bahwa ayah yang menderita achondroplasia karena mempunyai kopi gen defek FGFR3, pada situasi yang sama dapat menurunkan penyakit tersebut, dimana achondroplasia dapat berefek pada semua jenis kelamin baik pria maupun wanita.



Gambar 6.6. “Autosomal dominant inheritance” Satu orang tuanya mempunyai kopi gen defek FGFR3 yang dipresentasikan sebagai D dan gen normal sebagai d.



Gambar 6.6. “Autosomal dominant inheritance” kedua orang tuanya mempunyai kopi gen defek FGFR3 yang dipresentasikan sebagai D dan gen normal sebagai d.

Pada suatu kejadian kedua orangtua tidak mempunyai gen yang menyebabkan achondroplasia, tetapi tiba-tiba mereka melahirkan anak menderita achondroplasia, mengapa ini bisa terjadi?. Pada kasus seperti ini, seseorang mulai mengalami terjadinya penyakit achondroplasia pada garis keturunannya, jadi merupakan awal terjadinya mutasi gen untuk terjadinya penyakit ini pada garis keturunan berikutnya. Hal tersebut terjadi karena terjadi titik awal perubahan genetik kopi gen FGFR3 pada kromosom no 4, disebabkan oleh perubahan formasi pada proses pembelahan ovum atau sperma selama atau segera setelah terjadi konsepsi.

- Perubahan ini menyebabkan kopi gen FGFR3 mengalami kerusakan sehingga tidak berfungsi, hal ini disebut mutasi spontan.
- Mutasi spontan tidak disebabkan oleh apapun, tetapi terjadi dengan mendadak yang sampai sekarang tidak diketahui sebabnya.
- Sekali seseorang mempunyai gen achondroplasia, mereka akan menurunkan kopi gen defek tersebut (FGFR3) kepada keturunannya.
- Kemungkinan terjadinya perubahan gen defek pada orang tua yang mengalami mutasi gen tersebut untuk melahirkan dengan kelainan achondroplasia pada kehamilan berikutnya sangat kecil.

Gejala

Achondroplasia adalah gangguan genetik autosomal dominan, yang sering menyebabkan terjadinya kekerdilan. Rataan tinggi badan pada orang dewasa sekitar 131 cm pada pria dan 123 cm pada wanita. Prevalensi kejadiannya sekitar 1 diantara 25.000 populasi. Kejadian “Spondyloepiphyseal dysplasia tarda” (SED tarda), yaitu hambatan atau pemendekan bentuk tulang pada tubuh. Hal ini dapat terjadi karena lambatnya pertumbuhan tulang pada kerangka tubuh, terutama perlambatan pertumbuhan pada tulang belakang. Leher juga menjadi pendek, hal ini sering ditemukan pada anak laki, dan biasanya terlambat untuk terdeteksi sampai mencapai umur 5-10 tahun.

“Osteogenesis imperfecta (OI) type 4” adalah suatu kondisi dimana tulang sangat rapuh dan cenderung mudah sekali patah. Kerapuhan tulang disebabkan oleh kurangnya produksi protein yang sangat penting dalam pembentukan tulang yaitu “collagen”. Bilamana semua tulang dalam tubuh mengalami hal ini maka pertumbuhan tulang sangat terhambat yang mengakibatkan terjadinya penyakit achondroplasia, atau semua tulang dalam tubuh akan menjadi pendek. Patah tulang yang disertai salah bentuk tulang pada tulang belakang dan tulang paha seperti siku, pinggang dan tulang lainnya dapat mengakibatkan kekerdilan secara menyeluruh.

Penanganan achondroplasia

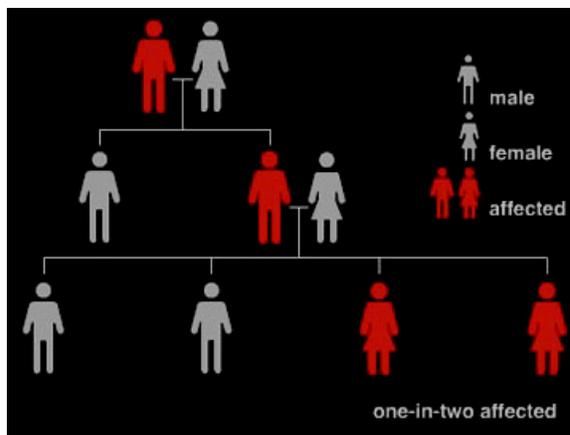
Sampai sekarang cara pengobatan belum ditemukan, apalagi bila kondisi sudah berlanjut. Diagnosis dini terhadap ibu yang akan melahirkan dengan melihat gen defek pada kromosom no 4 dapat membantu kemungkinan pencegahan mempunyai anak achondroplasia tersebut. Tetapi hal ini masih dalam penelitian yang masih berlanjut dan hasilnya masih belum menemukan titik terang.

Huntington’s disease (HD)

Penyakit genetik ini juga disebut “chorea major”, atau Huntington’s chorea, ialah penyakit yang disebabkan oleh gangguan “neurology genetic” atau gangguan saraf, yang mengakibatkan terjadinya

suatau pergerakan tubuh yang tidak normal, disebut chorea. Penyakit ini juga menyebabkan pergerakan tubuh tidak terkoordinasi, yang juga dapat mempengaruhi mental dan tingkah laku tidak normal. Nama Huntington diperoleh dari seorang dokter bernama George Huntington yang melaporkan gejala tersebut pada tahun 1872. Pada tahun 1993 kelainan genetic dari HD ini ditemukan, yang merupakan penyakit genetik keturunan yang pertama kali ditemukan. Pada penemuan tersebut uji genetik secara akurat penyebab HD dilaporkan. Dari hal tersebut maka gangguan saraf penyebab genetik dapat diterapkan pada gangguan neurology lainnya, seperti penyakit “Alzheimer’s disease”, dan sejak itu penelitian penyakit ini diteliti secara intensif.

Gen defek yang menyebabkan penyakit HD ini adalah “**autosomal dominan**”, yang diturunkan dari salah satu orangtua saja. Di seluruh dunia diperkirakan penderita HD adalah 1 sampai 7 dari 100.000 populasi penduduk Eropa Barat dan sekitar 1 dari 1000.000 populasi penduduk Asia dan Afrika. Usia penderita berkisar antara umur akhir 40 tahunan sampai awal 50an. Jika penyakit terjadi pada sekitar umur 20 tahunan dikategorikan sebagai “juvenile HD”. Pada penderita HD, alele H adalah dominan, sedangkan orang yang normal mempunyai alele hh. Bila seseorang mempunyai alele Hh, maka orang tersebut akan menderita HD, karena H adalah alele dominan (dominan komplit). Sehingga dalam hal ini alele H menutupi atau menekan alele h yang bersifat resesif, sebagai akibatnya penyakit Huntington’s disease timbul.



Gambar 6.7. HD diturunkan dari salah satu orangtuanya dan bersifat autosomal dominan, dengan kemungkinan penyakit HD diturunkan adalah 50%.

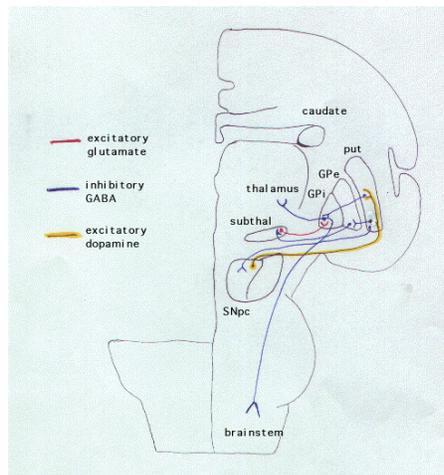
Etiologi

Gen yang menyebabkan Huntington’s disease adalah “Huntingtin” (Htt), atau gen “interesting Transcript 15” (IT15), dan sekarang populer dinamakan gen HD. Gen tersebut berlokasi pada lengan pendek kromosom no. 4 (4p16.3). Pada bagian pertama dari rantai karbon “5’end” dari gen tersebut, pada sequen basa trinukleotida/codon repeat “cytosin-adenin-guanin” (CAG), yang selalu berulang-ulang (mis: CAGCAGCAGCAG..dst). Pada manusia normal gen IT15 mengandung 11 sampai 34 ulangan codon CAG atau basa trinitrogen, yang terkode sebagai asam amino glutamin. Jumlah codon CAG triplet dalam IT15 sama dengan asam amino glutamin pada protein huntington. Pada seseorang yang menderita HD, ulangan codon CAG mencapai 37 sampai 121, bila ini terjadi maka disebut sebagai “stutter”. Suatu seri dari pengulangan codon CAG ini disebut area polyglutamin, karena terkode sebagai banyak molekul glutamin. Seseorang yang mempunyai codon/CAG triplet akan

berkembang, dan menunjukkan gejala penyakit HD, tetapi belum menunjukkan gejala yang parah. Hal tersebut mungkin protein huntington dibentuk dalam suatu bangunan mencapai 3000 asam amino. Bila codon yang berulang hanya beberapa atau tidak mencapai 37an hanya memperlihatkan gejala sebagian saja. Bila seseorang mempunyai ulangan codon CAG lebih dari 41, dapat dipastikan akan berkembang menjadi penyakit HD, dengan menunjukkan gejala penyakit yang cukup parah. Semakin banyak pengulangan codon tersebut maka semakin parah penyakit yang ditimbulkannya.

Gejala

Timbulnya gejala penyakit berjalan dengan cepat, tetapi kadang gejala tersebut tidak begitu nyata dan tidak begitu diperhatikan sampai mencapai fase yang parah. Gejala fisik pertama kali biasanya baru mulai dicurigai sebagai HD setelah penderita merasa sangat terganggu pergerakan tubuhnya. Gejala tersebut timbul karena mulai rusaknya basal ganglion dan kortek dari sistem saraf pusat (otak). Basal ganglion adalah suatu sistem saraf kecil yang terletak ditengah bagian dalam otak, yang berfungsi sebagai pusat pengontrol pergerakan tubuh. Basal ganglia terdiri dari beberapa bagian, sedangkan bagian yang penting adalah nukleus caudatus, putamen, globus pallidus, substansia nigra, dan subthalamus adalah bagian yang berperan penting dalam sistem tersebut.



Gambar 6.8. Proses terjadinya gejala penyakit Huntington (HD) pada basal ganglion otak.

Globus pallidus dibagi menjadi dua bagian yaitu: globus pallidus interna (Gpi) dan eksterna (Gpe). Substansia nigra juga dibagi menjadi dua yaitu: substansia nigra pars compacta (SNc) dan pars reticulata (SNr). Sedangkan nukleus caudatus dan putamen, keduanya dinamakan “striatum”. Huntington disease menyerang semua bagian dari basal ganglia tersebut, yang dimulai dari menghambat neuron yang memproduksi neurotransmitter GABA (gamma aminobutyric acid). Pada kondisi normal neuron mengatur dan menghambat pergerakan sepanjang jalur basal ganglia. Kerusakan pada neurotransmitter GABA dalam putamen dapat menyebabkan terjadinya kelebihan motor signal dari Gpi melalui dua jalur yang berbeda (Gb.6.8).

Jalur lainnya adalah kerusakan putamen yang menyebabkan kerusakan SNpc, hal ini menyebabkan peningkatan produksi dopamin neuron, sehingga sebagian kembali ke putamen. Hal ini

menyebabkan menghambat aktivitas neuron dari putamen ke Gpi. Pada saat yang sama terjadi hambatan neuron dari Gpi ke thalamus dan batang otak, sehingga terjadi gerakan yang berlebihan. Striatum mengalami atrofi, sehingga terjadi “hydrocephalus”, yaitu penimbunan cairan dalam otak. Hydrosephalus menyebabkan pembesaran pada bagian ventrikel otak dan penipisan substansi serebral. Pada saat otak mengalami atrofi, terjadi celah didalam otak dan terisi oleh cairan serebrospinal (Gb. 6.9).



Gambar 6.9. Otak penderita HD (atas), terlihat rongga besar, dan otak manusia norma (bawah).

Gejala yang paling khas adalah gerakan mendadak (jerky), kejang, pergerakan yang tidak terkontrol (chorea), walaupun pergerakan tersebut kadang perlahan-lahan, anggota badan sulit digerakkan (stiffnes), hal ini terjadi pada fase lanjut. Pergerakan abnormal tersebut dimulai dari gangguan pergerakan tubuh secara keseluruhan dan gerakan tersebut tidak terkoordinir, keseimbangan tubuh terganggu, bicara terbata-bata (sulit bicara). Pada stadium lanjut berpengaruh terhadap otot rangka, hal ini mempengaruhi terjadinya penurunan fungsi pergerakan otot. Otot muka juga tidak berfungsi normal, gangguan berbicara, sulit mengunyah makanan dan menelan makanan. Kesulitan makan tersebut menyebabkan bobot badan menurun. HD juga menyebabkan gangguan tidur, insomnia, pergerakan bola mata, dan pelupuk mata yang menyebabkan kesulitan untuk tidur. Gejala yang terjadi pada HD usia muda (Juvenile HD), biasanya agak berbeda, pada umumnya penyakit berjalan lebih cepat dan lebih parah, kelemahan sangat lebih sering terjadi daripada kekejangan dan chorea.

Penanganan HD

Sampai sekarang belum ada obat yang dapat menyembuhkan HD, tetapi gejala penyakit dapat dikurangi dengan pemberian obat simptomatis dan perawatan yang baik. Usaha untuk dapat memasukkan makanan dan air minum kedalam saluran cerna dapat memperpanjang umur penderita. Obat seperti antidepresant dan sedativa, dan antiphsicotic dosis rendah dapat diberikan untuk mengurangi gejala yang timbul. Pemberian nutrisi yang baik merupakan hal yang sangat penting, penderita HD pada fase ketiga dan keempat memerlukan dua sampai tiga kali kalori lebih besar

daripada orang normal untuk menjaga kondisi tubuh dan bobot badan. Makanan yang bergizi baik dan sehat pada periode presimptomatik dapat memperlambat gejala dan keparahan penyakit.

Neurofibromatosis

Neurofibromatosis (NF) adalah penyakit syaraf yang diturunkan yang berefek pada otak, sumsum tulang belakang, saraf dan kulit, tumor atau neurofibroma, berkembang sepanjang saraf tubuh atau pada permukaan kulit dan dibawah kulit. Para ilmuwan mengklasifikasi NF menjadi dua tipe yang berbeda yaitu neurofibromatosis tipe 1 (NF1) dan tipe 2 (NF2). Penyakit NF1 pada awalnya disebut penyakit "Recklinghausen's NF", dimana tipe NF1 ini tipe yang paling banyak dijumpai. Tipe ini ditemukan 1 kasus dari 4000 kelahiran bayi. Sedangkan NF2 yang menyebabkan "bilateral acoustic NF", sentral NF atau vestibular NF, ditemukan kurang frekuensi kejadiannya yaitu sekitar 1 kasus dari 40.000 kelahiran bayi. Prevalensi kejadian NF1 dan NF2 dapat terjadi pada semua kelompok ras yang berefek pada kedua jenis kelamin baik pria maupun wanita. Tumor dapat terjadi pada sel saraf dan sel kulit. Tumor dapat membesar dan menekan bagian vital dari tubuh sehingga dapat mengganggu sistem fisiologi tubuh.

Etiologi

Neurofibromatosis dapat terjadi baik karena diturunkan dari orangtuanya maupun produk dari mutasi genetik. Baik NF1 maupun NF2 terjadi karena gen abnormal yang berbeda, mungkin diturunkan dari orangtuanya yang juga menderita NF atau mungkin terjadinya mutasi didalam sel sperma atau sel telur. Penyakit NF adalah penyakit genetik **autosomal dominan**, karena gen yang berlokasi pada pasangan kromosom autosomal. Gen penyebab NF1 berlokasi pada kromosom no. 17, sedangkan gen penyebab NF2 berlokasi pada kromosom no. 22. Anak mempunyai kemungkinan 50% mendapat keturunan gen penyebab NF bilamana orangtuanya menderita NF. Tipe NF yang diturunkan kepada anaknya akan sama dengan tipe NF dari orangtuanya. Baik NF1 maupun NF2 keduanya akan diturunkan dengan kemungkinan 50%, perbedaannya adalah terjadinya keparahan dari penyakit yang bersangkutan. Seseorang yang mempunyai gen NF dapat memproduksi dua jenis sel reproduktif yang berbeda yaitu: satu sel yang dapat menyebabkan anaknya menderita NF dan sel lainnya menghasilkan anak normal. Bila anak normal tersebut setelah dewasa menikah dengan orang mempunyai gen NF akan menghasilkan anak dengan empat kombinasi yaitu: dua kombinasi menghasilkan anak dengan gen NF, dan dua kombinasi lainnya menghasilkan anak normal.

Gejala

Bila anak menunjukkan gejala adanya bentuk fibroma paling tidak dua tonjolan pada kulit perlu dicurigai sebagai gejala NF1. Pemeriksaan secara fisik dari dokter yang berpengalaman dalam bidangnya biasanya mencurigai timbulnya penyakit ini. Dokter biasanya langsung melakukan pemeriksaan untuk menentukan diagnosis dengan "magnetic resonance imaging" (MRI), sinar X, dan "computerized tomography" (CT, scan), juga pemeriksaan darah untuk mendeteksi kelainan genetik dari NF1. Untuk NF2, dokter akan serius memperhatikan bila pasiennya mengalami gangguan pendengaran. Uji kemampuan mendengar dan tes MRI digunakan untuk melihat tumor yang ada didalam dan disekitar saraf auditori, sumsum tulang belakang dan dalam otak. Uji respon audiometry dan auditori batang otak dapat mendeteksi apakah delapan saraf berfungsi secara normal atau tidak. Begitu juga sejarah keturunan penyakit NF2 dari kedua orangtuanya merupakan kunci utama dalam mendiagnosis

penyakit. Uji genetik juga digunakan untuk mendiagnosis NF1 dan NF2. Uji dilakukan sebelum dilahirkan (prenatal) sangat mendukung untuk identifikasi seseorang yang mempunyai sejarah gangguan keturunan, walaupun gejala belum terlihat. Tetapi uji genetik tersebut belum dapat meramalkan mengenai terjadinya keparahan dari penyakit NF1 atau NF2. Uji genetik dapat menganalisis secara langsung mengenai adanya mutasi gen atau analisis adanya gangguan keturunan. Uji mutasi gen dapat untuk melihat perubahan genetik yang menyebabkan penyakit NF, sedangkan uji gangguan keturunan sangat berguna bila pada uji mutasi gen tidak menunjukkan hasil yang memuaskan. Uji kelainan keturunan genetik yaitu uji darah dari beberapa anggota keluarga dilakukan untuk menelusuri kromosom yang membawa penyakit yang dapat diturunkan pada dua generasi atau lebih yang akan menderita penyakit yang bersangkutan. Uji keturunan genetik dapat mencapai akurasi 90% untuk mendeterminasi apakah individu pada keturunan tersebut menderita NF. Uji mutasi genetik dapat menemukan akurasi sekitar 95% mutasi gen pada NF1, dan 65% pada NF2.

Neurofibromatosis tipe 1:

Gejala NF1 sangat bervariasi untuk setiap individu. Gejala pada kulit sering terlihat pada saat dilahirkan, selama masih bayi sampai anak umur sekitar 10 tahunan. Sejak umur 10 tahun sampai 15 tahun gejala mulai terlihat nyata. Gejala awal ditandai dengan adanya bintik kecoklatan pada kulit, bintik putih kekuningan pada ketiak, dan terlihat nodulus (benjolan kecil) pada lokasi daerah mata. Perubahan tersebut bila terjadi didaerah muka maka menyebabkan penampilan yang buruk, sehingga menyebabkan stress psikologik pada penderita. Bila neurofibroma tumbuh pada organ bagian dalam akan berefek pada organ dalam yang terkena. Perubahan hormonal pada masa pubertas dan atau masa kehamilan dapat menyebabkan peningkatan ukuran neurofibroma. Hampir 50% anak yang menderita NF1 mengalami gangguan berbicara, gangguan dalam belajar, dan hiperaktif. Kurang dari satu persen penderita NF1 dapat menderita tumor maligna dan memerlukan pengobatan segera.



Gambar 6.10. Gejala NF1 yang memperlihatkan tumor pada kulit diseluruh tubuhnya.

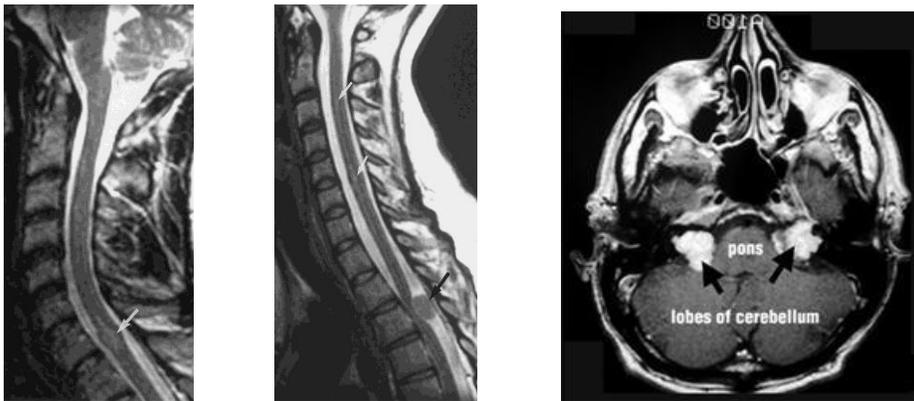
Dari hal tersebut maka gejala penyakit NF1 adalah sebagai berikut:

- Adanya bintik kecoklatan pada permukaan kulit

- Adanya bentuk neurofibroma kecil dua atau lebih terdapat pada jaringan saraf, dibawah kulit, atau pada jaringan saraf lainnya
- Terlihat bintik kekuningan dibawah ketiak atau bagian siku dan bagian lipatan paha
- Terlihat perubahan warna kuning kecoklatan dan tonjolan pada bagian iris dari mata
- Timbul tumor didaerah saraf mata (glioma optika)
- Terlihat benjolan yang cukup parah pada bagian tulang belakang (scoliosis)
- Pembesaran dan malformasi pada bagian tulang lainnya terutama pada tulang anggota gerak.

Neurofibromatosis tipe 2

Seseorang yang menderita NF2 akan timbul tumor yang tumbuh pada delapan saraf didaerah kepala dan pada saraf vestibular. Tumor tersebut akan menekan saraf akoustik yang mengakibatkan hilangnya kemampuan untuk mendengar. Berkurangnya kemampuan untuk mendengar dimulai awal usianya sekitar umur belasan tahun. Rasa pusing, kepala terasa berputar, wajah kaku, keseimbangan terganggu dan sakit kepala kronis dapat terjadi pada usia muda (belasan tahun). Hilang rasa dapat terjadi pada bagian lain dari tubuh, karena saraf tulang belakang timbul tumor. Bentuk NF lain yaitu "schwannomatosis" telah teridentifikasi, tetapi NF tipe ini tidak menyebabkan gangguan saraf pada kepala dan tidak menyebabkan hilangnya pendengaran. Neurofibromatosis tipe ini gejalanya lebih ringan yaitu adanya rasa sakit pada beberapa bagian tubuh, tetapi dapat menyebabkan desensitasi, kelemahan atau gangguan keseimbangan.



1

2

3

Gambar 6.11. Kanal tumor pada intramedular dan spinal (1&2, panah) pada NF2 pada pemeriksaan MRI. Bilateral vestibular schwannomas pada pasien NF2 (3).

Gejala yang terlihat nyata pada NF2 adalah sebagai berikut:

- Terdapat tumor sepanjang delapan saraf bagian kepala
- Adanya tumor selaput otak (meningioma) dan tumor otak lainnya
- Bunyi berdering terus menerus pada telinga (tinnitus), pendengaran hilang (tuli)
- Timbul katarak pada usia muda
- Tumor pada sumsum saraf belakang
- Gangguan keseimbangan
- Atropi pada otot rangka



Gambar 6.12. Terjadi atropi pada otot lengan

Penanganan neurofibromatosis

Walaupun sampai sekarang belum ada pengobatan untuk penyakit NF1 atau NF2, operasi pengambilan tumor mungkin jalan yang lebih baik walaupun kemungkinan tumor akan tumbuh lagi. Untuk penderita optik glioma pengambilan tumor dan penyinaran dengan radiasi juga alternatif yang baik. Untuk penderita scoliosis, pengobatan dilakukan dengan operasi atau juga diberi penyangga tulang belakang. Untuk penderita NF2, operasi adalah jalan yang terbaik, tetapi perlu dipikirkan terjadinya komplikasi yang berakibat dengan hilangnya pendengaran atau terjadinya ketulian. Pemberian alat bantu pendengar mungkin tidak efektif apabila saraf auditorius diambil. Akhir-akhir ini telah ditemukan pengobatan untuk penderita NF2, pada saat FDA mengesahkan pengobatan dengan implantasi "auditory brainstem", bila sebagian dari saraf auditorius diambil dan pasien menderita ketulian. Bahan implant akan meneruskan signal suara langsung ke otak, sehingga pasien dapat mendengar bunyi dan suara orang berkata-kata. Pengobatan dengan cara radiasi juga dapat membantu mengurangi gejala pada penderita NF2.

Marfan disease (Marfan syndrom)

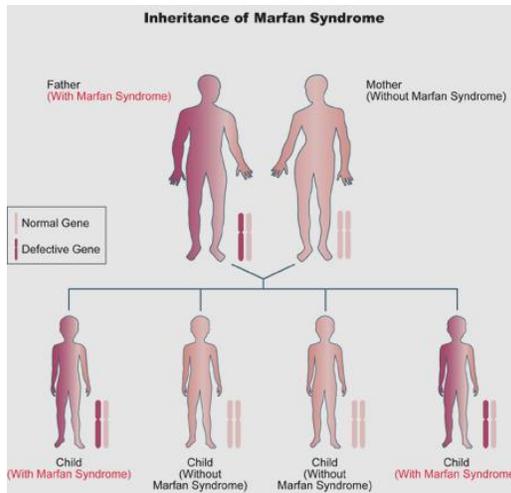
Penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 1896 oleh Antoine Marfan, seorang profesor bidang paediatric (ahli penyakit anak). Ia menemukan penyakit ini pada seorang anak perempuan berumur sekitar 5 tahun yang mengalami gangguan pada jaringan ikat secara fenotipe, dan pada tahun 1931 penyakit ini ditemukan sebagai model penyakit yang diturunkan secara **autosomal dominant**. Penyakit keturunan ini menyerang jaringan ikat sehingga menyebabkan gangguan pada otot skeletal, dermal, kardiak, aortik, okular dan dural, yang mengakibatkan dilatasi pada daerah tersebut. Prevalensi penyakit mencapai 1 diantara 10.000 orang dengan kejadian penyakit karena mutasi gen adalah sekitar 25-30% dari kasus tersebut.

Selama abad ke 20 gejala yang timbul pada penyakit ini semakin bertambah, terutama gangguan kardiovaskuler yaitu terjadinya dilatasi pada pembuluh darah aorta, yang menyebabkan peningkatan resiko "dissection"/kebocoran aorta, yang pertama dilaporkan tahun 1943. Penyakit didiagnosis hanya dari timbulnya gejala pada saat itu, sampai pada tahun 1990, ditemukan secara genetik terjadinya kelainan pada kromosom 15q21.

Etiologi

Penyakit keturunan pada gangguan jaringan ikat ini terciri dengan adanya kelainan jaringan ikat pada otot rangka, daerah kulit, jantung, pembuluh darah aorta, bola mata, dan kelainan tulang belakang. Penyakit disebabkan oleh berbagai bentuk mutasi "mis-sense" (lihat bab 5), pada gen yang terkode untuk fibrilin 1, yang merupakan glikoprotein elastin-matriks berguna untuk pembentukan seluler mikrofibril. Gen tersebut berlokasi pada lengan panjang kromosom no. 15 (15q21), dengan pola

transmisi autosomal dominan dengan bentuk kompli penetrans. Apabila tubuh tidak memproduksi fibrilin 1, akibatnya jaringan ikat tidak terlalu kuat, sehingga makin lama jaringan ikat semakin lemah untuk mengikat diantara jaringan (“coonective tissue weakens”). Fibrilin1 juga sangat berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan organ didalam tubuh, sehingga defek pada fibrilin1 mengakibatkan tubuh bertambah tinggi, tubuh kurus memanjang, juga pada anggota gerak, jari tangan dan kaki. Ada banyak variasi pada bentuk genotipenya, tetapi pada fenotipenya variasi terjadi didalam dan diantara keluarga dengan genetik abnormal yang sama, yang menyebabkan perubahan dan variasi manifestasi pada kondisi yang terjadi pada individu.



Gambar 6.13 Model penyakit Marfan yang diturunkan secara genetik dengan kemungkinan 50% keturunan menderita penyakit

Sekitar 3 diantara 4 individu (75%) yang menderita Marfan sindrom diturunkan karena adanya defek gen dari salah satu orangtuanya. Sedangkan pada kasus adanya mutasi spontan yang menyebabkan Marfan sindrom, terjadi pada 1 diantara 4 individu (25%) yang menderita penyakit tersebut.

Gejala

Satu diantara 5000 penderita Marfan sindrom, terjadi karena mutasi gen fibrilin1 yang berpengaruh terhadap produksi protein fibrilin dalam jaringan ikat. Hal tersebut menyebabkan jaringan ikat dalam tubuh menjadi lemah yang berpengaruh terhadap organ mata, pembuluh darah, tulang, jantung dan kulit. Marfan sindrom mungkin dapat menunjukkan gejala yang ringan, tetapi sebaliknya dapat menjadi parah dan terjadi pada saat bayi dilahirkan.

Kondisi penderita tidak begitu terlihat gejalanya, hanya saja bentuk tubuhnya tidak proporsional yaitu tinggi dan kurus, dengan disertai lengan dan kaki yang panjang bila dibandingkan dengan tubuhnya (disebut “dolichostenomelia”) dan bentuk fisiknya seperti mayat nhidup. Penderita sering mempunyai jari tangan dan kaki panjang, menyerupai jari laba-laba (“arachnodactyly”).

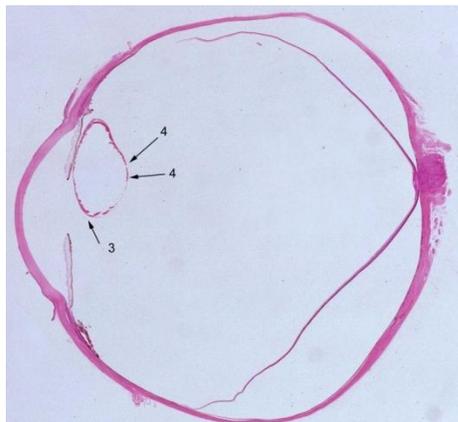
Gejala utama yang terlihat adalah:

- kulit kasar bergaris, terutama daerah dada, perut, dan pinggul
- Jantung dan pembuluh darah: dilatasi pada aorta thorakalis, pelebaran aorta dan katup jantung mitral, regurgitasi pada mitral, aneurisme/dilatasi aorta abdominal, dan kardial disarhythmia.

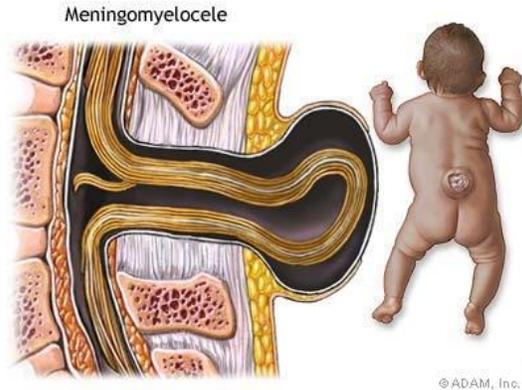
- Mata: dislokasi lensa mata, glaukoma, dan myopia berat.
- Persendian: gangguan pergerakan, hiper mobilitas dan instabilitas
- Terjadi salah bentuk tulang, penonjolan tulang belakang (scoliosis)
- Jari tangan dan kaki memanjang seperti jari laba-laba (archnodactyly)
- Raut muka memanjang, rahang atas atau rahang bawah/dagu memanjang.
- Beberapa gejala lain yang kadang timbul adalah “dural ecstasia hernia”, yaitu rasa sakit pada bagian tulang belakang, sakit kepala kronis karena adanya kebocoran cairan serebrospinal, robeknya selaput paru (pleura) yang menyebabkan penumothoraks.



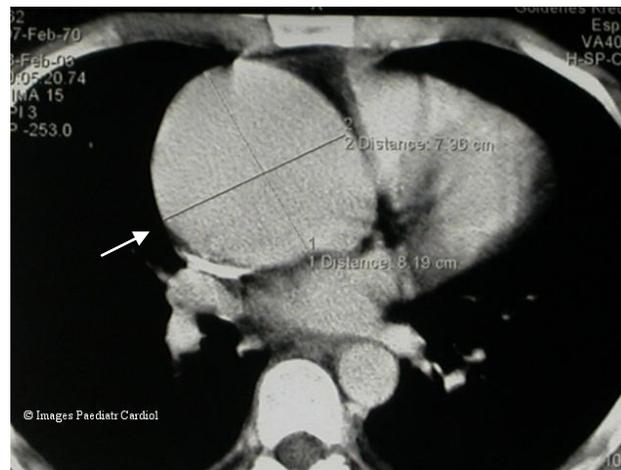
Gambar 6.14 Raut muka penderita Marfan sindrom terlihat wajah dan mata yang khas



Gambar 6.15. Dislokasi lensa mata pada penderita Marfan sindrom, lensa mata tergeser keatas dan bentuknya berubah agak menonjol pada bagian belakang.



Gambar 6.16. Kebocoran susum tulang belakang yang menonjol pada bagian belakang (scoliosis) pada bayi yang baru dilahirkan menderita Marfan sindrom.



Gambar 6.17. Pada pemeriksaan CT scan terlihat adanya aortic ascenden melebar (aneurism) dengan diameter mencapai 8,2 cm (Fleck *et al*, 2004).

Gangguan kardiovaskuler terciri dengan adanya prolapsus katup mitral, dilatasi aorta proksimal (ascenedens) yang menyebabkan regurgitasi aorta (arus darah berbalik arah), dan pembuluh darah aorta robek (dissection). Terjadinya dilatasi aorta berkembang terus selama individu menjalani kehidupan, dan transmisi saraf betha blocker menurunkan laju dilatasi aorta. Fibrilin1 adalah komponen utama dari mikrofibril ekstraseluler yang berperan penting untuk elastogenesis, elastisitas dan homoeostatis dari serabut elastis. Terjadinya kegagalan fibrilin1 untuk menyatu dalam matriks ekstraseluler menyebabkan fragmentasi serabut elastis, yang menyebabkan nekrotik pada medial sistik. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan dinding medial dari aorta yang menyebabkan aorta menjadi robek, dan menyebabkan terjadinya kematian.

Penanganan Marfan sindrom

Pasien penderita Marfan sindrom dianjurkan untuk tidak melakukan olahraga yang berat seperti sepakbola, menyelam, angkat berat, panjat tebing dan olahraga senam. Olahraga tersebut dapat

meningkatkan tekanan darah pada aorta thorakalis. Pemberian obat profilaksi seperti obat yang berefek betha blocker dapat menurunkan tekanan darah arterial dan penurunan denyut jantung. Pada beberapa penelitian terdahulu pemberian obat tersebut pada usia muda dibawah supervisi dokter spesialis anak atau ahli jantung dapat menurunkan resiko terjadinya ruptur (robek) aorta dan penurunan dilatasi aorta. Tetapi pemberian obat tersebut masih dikaji ulang pada pemberian obat betha blocker yang berkelanjutan(jangka lama). Penelitian berikutnya adalah dengan pemberian obat acetyl cholin esterase inhibitor (ACEinhibitor), menunjukkan hasil yang lebih baik.

Bila terjadi dilatasi aorta ascendens secara progresif dan diikuti gangguan pada katup jantung maka perlu dilakukan operasi penggantian organ tersebut. Terjadinya dislokasi lensa mata pada usia muda, maka perlu dilakukan pengambilan lensa apabila terjadi katarak atau glaukoma. Karena gangguan tersebut tidak dapat dikoreksi dengan kacamata. Penggantian lensa pada bagian anterior chamber intra-ocular sering dilakukan sebagai cara yang baik setelah lensa diambil.

Penyakit genetik autosomal resesif

Sistik fibrosis

Sistik fibrosis (CF), disebut juga “mucoviscidosis” adalah penyakit yang diturunkan dan berpengaruh pada gangguan seluruh fungsi organ tubuh, menyebabkan cacat bawaan yang mengakibatkan kematian. Penyakit ini pertama diketahui sebagai CF pada pancreas dan berkembang menyebabkan berkurangnya produksi enzim dalam pancreas. Meningkatnya sekresi cairan mukosa yang diikuti dengan menurunnya respon imun menyebabkan timbulnya infeksi pada paru-paru, dan kadang susah diobati dengan antibiotika. Penyakit berkembang dan menyebabkan infeksi sinus (sinusitis), hambatan pertumbuhan, diaree dan berpotensi terjadinya kemandulan (terutama pada pria).

Satu dari 2500 anak yang dilahirkan dapat menderita CF, dan yang paling fatal adalah penyakit CF yang diturunkan. Prevalensi penyakit ini kebanyakan terjadi pada bangsa Eropa, dimana satu diantara dua puluh dua orang sebagai pembawa (carrier) gen CF, sehingga menyebabkan kejadian penyakit untuk berkembang menjadi penyakit CF paling tinggi diantara mereka. Seseorang yang diketahui menderita CF dapat didiagnosis sebelum dilahirkan dengan uji genetic atau pada saat anak usia dini dengan uji “sweat test”. Tidak ada pengobatan yang dapat dilakukan untuk penderita CF dan hampir setiap individu yang menderita penyakit ini meninggal dalam usia muda. Kematian terjadi karena gangguan pernafasan dan terjadi pada umur sekitar 20-30 tahun. Penelitian pengobatan CF telah banyak dilakukan, sehingga harapan hidup penderita dapat meningkat, diantaranya adalah dengan jalan transplantasi paru-paru.

Etiologi

CF disebabkan oleh terjadinya mutasi pada gen yang disebut “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” (CFTR). Produk dari gen tersebut membantu pembentukan sekresi keringat, cairan digesti lambung dan cairan mukus. Walaupun orang normal tanpa CF mempunyai dua kopi gen CFTR, tetapi hanya satu yang diperlukan untuk mencegah CF. CF akan berkembang apabila kedua gen tersebut tidak bekerja secara normal. Tetapi kejadian CF adalah penyakit resesif autosoma (autosomal recessive disease), dimana nama *cystic fibrosis* dari kata fibrosis (jaringan parut) dan siste/cyste (formasi dalam pankreas), dan penyakit ini ditemukan pada tahun 1930an.

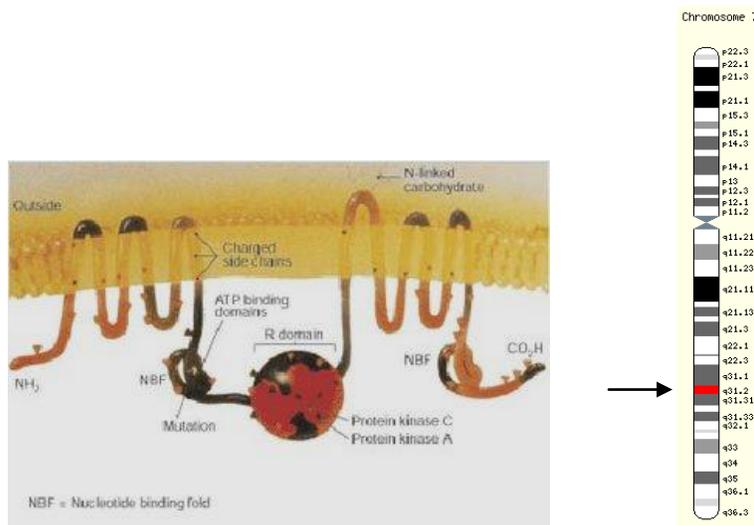
Gen CFTR ditemukan pada lokus q31.2 dari kromosom 7, yang mempunyai panjang pasangan basa 180.000 dan membentuk protein yang mengandung 1480 asam amino. Paling sering terjadi mutasi adalah hilangnya (deletion) dari ΔF508 (Δ) dari tiga nukleotida, yang mengakibatkan hilangnya asam amino phenylalanine (F) pada posisi ke 508 dari protein. Mutasi tersebut diperkirakan terjadi pada 75%

penderita CF didunia dan 90% kasus terdapat di Amerika Serikat. Ada sekitar lebih dari 1400 kasus mutasi berkembang menjadi CF, tetapi frekuensi terjadinya mutasi pada ras kaukasia seperti terlihat pada Tabel 3.2. Ada beberapa mekanisme dimana kejadian mutasi tersebut menyebabkan permasalahan pada protein CFTR, misalnya $\Delta F508$ menyebabkan protein tidak berlipat secara normal, sehingga mudah terdegradasi oleh sel. Beberapa mutasi yang terjadi pada sekelompok populasi yahudi (Ashkenazi Jewish population) mengakibatkan rantai protein terlalu pendek karena diproduksi terlalu dini sehingga tidak bekerja dengan sempurna.

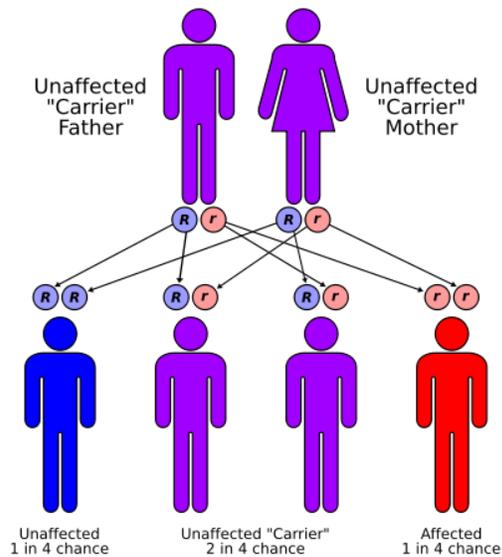
Tabel 3.2. Bentuk mutasi ikatan rantai protein gen dan persentase kejadiannya

No	Mutasi	frekuensi
1	$\Delta F508$	66,0%
2	G542X	2,4%
3	G551D	1,6%
4	N1303K	1,3%
5	W1282X	1,2%

Paling jarang terjadinya mutasi (W1282X) yang menghasilkan protein yang tidak menggunakan energi secara normal, dimana protein menghambat larutan khlorida melewati membran sel, sehingga sel tersebut terdegradasi lebih cepat daripada normal. Mutasi juga dapat menyebabkan sedikit terbentuknya kopi protein CFTR yang sedang diproduksi.



Gambar 6.18. Bentuk struktur molekul dari protein CFTR (kiri), dan lokasi gen CFTR (7q31.2/ warna merah) pada kromosom no 7 (kanan).



Gambar 6.19 CF diturunkan sebagai autosomal resesif, dimana 25% anak yang dilahirkan menderita CF

Gejala

Gejala yang timbul pada penyakit CF ini sangat bergantung pada umur dan kondisi individu. Keparahan penyakit berefek pada organ yang spesifik, sehingga pengobatan perlu diketahui tipe infeksi yang terjadi sebelumnya. Cystic fibrosis berefek pada seluruh bagian tubuh sehingga akan mempengaruhi pertumbuhan, sistem pernafasan, sistem pencernaan dan reproduksi. Pada perkembangan bayi yang baru dilahirkan penambahan bobot badanya sangat lambat dan sulit buang air besar karena terjadi penyumbatan feses yang mengeras. Pada anak balita dan anak usia muda, terlihat lambat berkembang, sering mengalami gangguan paru, dan kesulitan menyerap nutrisi makanan seperti vitamin, mineral dan nutrisi lainnya oleh usus penderita CF.

Pada fase lanjut, CF menyebabkan perubahan struktur dari paru-paru, yang berkembang untuk menyebabkan kesulitan bernafas. Gejala lainnya adalah batuk yang mengeluarkan darah, terjadi perubahan pada aliran udara dari paru-paru disebabkan oleh “bronchiectasis”, bronchioli menyempit, terjadi peningkatan tekanan darah pada paru (hipertensi pulmonum), kegagalan jantung, sehingga terjadi kesulitan untuk memperoleh oksigen pada jaringan tubuh. Sehingga pada kondisi tersebut diperlukan bantuan pernafasan seperti mesin tekanan udara positif (*bilevel positive airway pressure*) atau ventilator. Kebanyakan penderita CF peka terhadap infeksi bakteri dan jamur, seperti infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan fungi *Aspergillus fumigatus*.

Pada bayi yang baru dilahirkan, CF terdeteksi setelah bayi tersebut tidak dapat mengeluarkan feses yang pertama kali (meconium). Hal tersebut terjadi karena meconium menyumbat saluran cerna (usus) dan menyebabkan penyakit yang serius. Kondisi tersebut dinamakan “meconium ileus, terjadi pada 10% bayi yang baru lahir penderita CF. Dilain pihak dapat terjadi juga “protrusion” bagian dalam dari rektum (prolapsus rektal), hal ini sering terjadi pada penderita CF karena terjadi peningkatan volume feses, juga malnutrisi, dan peningkatan tekanan dalam abdomen karena batuk yang berat.

Pankreas adalah organ yang memproduksi cairan kental yang membantu memecah makanan menjadi unsur nutrisi yang penting. Pada penderita CF sekresi cairan kental tersebut memblok enzim digesti yang menuju saluran digesti sehingga menyebabkan kerusakan ireversibel pada pankreas. Hal tersebut menyebabkan rasa sakit karena terjadi peradangan pada pankreas (pankreatitis). Kekurangan

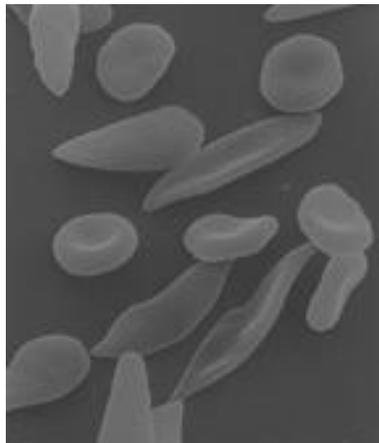
enzim digesti menyebabkan terganggunya absorpsi unsur nutrisi, berakibat pada sistem ekskresi feces. Gangguan tersebut dinamakan malabsorpsi, yang mengakibatkan malnutrisi, sehingga penderita CF mengalami gangguan pertumbuhan karena hilangnya kalori yang dibutuhkan untuk tubuh. Penderita CF juga mempunyai masalah dalam penyerapan vitamin yang larut dalam lemak yaitu vitamin A, D, E dan K. Disamping itu penderita CF sering mengalami penyumbatan intestinal karena intususepsi, yaitu sebagian usus masuk keusus bagian lainnya, sehingga terjadi constipasi. Pada individu yang lebih tua, sering terjadi sindrom obstruksi usus, bilamana terjadi pengerasan feces memblok saluran usus bagian bawah. Sekresi yang mengental tersebut dapat menyebabkan permasalahan pada penderita CF, sekresi cairan empedu dari hati untuk proses pencernaan akan menyumbat saluran empedu dan menyebabkan kerusakan hati. Bila gangguan tersebut terjadi dalam waktu lama akan menyebabkan sirosis hepatitis, sehingga hati mengalami kegagalan dalam proses detoksikasi.

Penanganan CF

Yang paling penting dalam penanganan CF adalah difokuskan pada gangguan paru, yaitu dengan mengeluarkan mukus dari saluran pernafasan dan mengobati penyakit infeksi pada paru. Pemberian antibiotik ditujukan untuk infek kronis maupun akut pada paru baik melalui inhalasi, intravena maupun peroral. Perlakuan dengan pengeluaran mukus dari saluran nafas dengan alat maupun dengan cara inhalasi dapat digunakan untuk mengeluarkan mukus yang kental dari saluran pernafasan sehingga melegakan pernafasan. Aspek lain dari penanganan CF ini adalah pengobatan diabetes dengan pemberian insulin, penyakit pankreas perlakuan sulih enzim, dan bila yang terkena sistem reproduksi perlu dilakukan pengobatan yang ditujukan pada sistem reproduksi tersebut. Therapi lain yang lebih canggih adalah dengan melakukan transplantasi dan terpai gen untuk memperbaiki organ yang menderita tersebut.

Sickel cell anemia (SCA)

Sickel sel anemia (SCA) adalah penyakit yang diturunkan dimana sel darah merah yang secara normal berbentuk bulat gepeng berubah bentuk menjadi seperti bulan sabit/gepeng memanjang. Sebagai akibatnya sel tersebut tidak berfungsi secara normal dan dapat menyebabkan penggumpalan, sehingga menyebabkan rasa sakit yang disebut “sickle cell pain crises”. SCA disebabkan oleh ketidak normalan hemoglobin disebut “hemoglobin S” (HbS). Keadaan HbS dapat mengurangi jumlah oksigen dalam sel, karena bentuknya yang kecil/pipih. Bentuk sel yang rapuh tersebut membawa sedikit oksigen keseluruh tubuh, dan dapat pecah menjadi kepingan kecil pada saat bersirkulasi dalam peredaran darah.

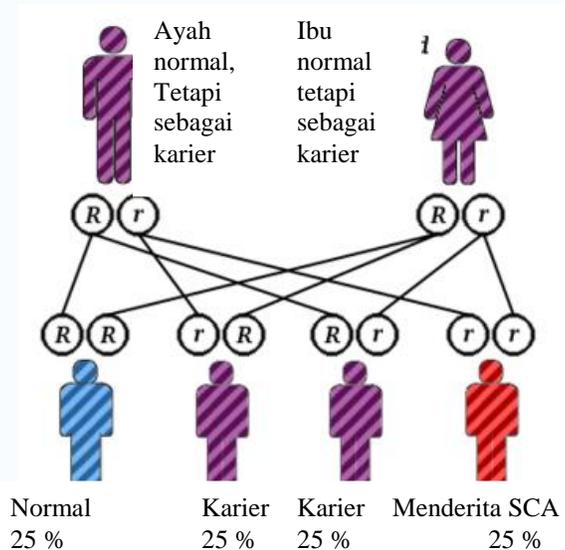


Gambar 6.20. Pemeriksaan skaning electron mikroskop dari sel darah merah yang berbentuk gepeng memanjang pada penderita SCA.

Penyakit SCA ini diturunkan sebagai gen autosoma resesif, yang artinya terjadi pada seseorang yang mendapat keturunan HbS dari kedua orang tuanya. Penyakit SCA lebih sering ditemukan pada kelompok etnis tertentu, yaitu ditemukan pada satu dari 500 orang Amerika keturunan Afrika.

Etiologi

Penyakit ini diturunkan dengan model penyakit **autosomal resesif** dimana kemungkinan keturunan seseorang menderita SCA adalah 25%



Gambar 6.21. Anak yang dilahirkan dari kedua orang tua pembawa gen SCA(heterozigot/Rr, pembawa HbS) akan menurunkan seorang anak (25%) yang menderita SCA (homozigot, sebagai gen autosoma resesif /rr).

Gen yang mengalami kelainan (gen defect) terjadi karena adanya mutasi dari nukleotida tunggal yaitu A (adenin) atau T (tymin) dari gen beta globin yang mengakibatkan asam glutamat diganti oleh valin pada posisi 6. Gangguan tersebut juga terjadi karena mutasi codon GAG menjadi GUG, tetapi mutasi ini sebetulnya normal terjadi dan dalam proses yang tidak akut dan tidak menyebabkan pengaruh pada struktur hemoglobin, baik pengaruh sekunder, tertier maupun kuarter. Yang menyebabkan terjadinya SCA adalah pada kondisi kekurangan oksigen, dimana terjadi polimerisasi dari HbS itu sendiri. Bentuk deoksi-Hb terpapar oleh serpihan hidrofobik dari protein diantara helik E dan F, sehingga residu hidrofobik dari valin pada posisi 6 rantai beta didalam Hb berikatan dengan serpihan hidrofobik protein tersebut yang mengakibatkan molekul HbS menggumpal dan membentuk presipitat fibrous.

Gejala

Seseorang yang menerima keturunan gen HbS (SCA) dari salah satu orang tuanya dan menerima HbA (normal) dari orang tua yang lain, dia akan membawa gen karier(Rr). Walaupun SCA akan terlihat pada saat sesudah dilahirkan, gejala penyakit baru terlihat setelah bayi berumur 4 bulan. Penyakit SCA menjadi suatu ancaman kematian, dimana sel siksel menyumbat pembuluh darah dan merusak organ yang menyebabkan rasa sakit yang akut atau disebut periode krisis. Ada beberapa tipe periode krisis tersebut yaitu: a) Krisis hemolitik, terjadi pada saat sel darah merah pecah, b) Krisis pembesaran limpa, terjadi pada waktu sel darah merah terakumulasi dalam limpa, sehingga terjadi

pembengkakan limpa. c) Krisis aplastik, terjadi pada saat sumsum tulang tidak memproduksi darah lagi. Krisis rasa sakit tersebut dapat terjadi pada hampir semua pasien SCA selama dia hidup. Rasa sakit terjadi pada tulang belakang, tulang-tulang panjang dan tulang iga. Beberapa pasien merasakan satu periode rasa sakit setiap tahunnya, sedangkan individu lain dapat merasakan beberapa kali periode. Rasa sakit tersebut dapat sangat serius dan harus dirawat di rumah sakit, bila rasa sakit berulang terjadi akan dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal, paru, tulang, mata dan system saraf pusat.

Penanganan SCA

Penderita SCA harus dirawat dan diobati terus menerus walaupun dia tidak mengalami atau belum mengalami masa krisis rasa sakit. Pemberian suplemen asam folat yang merupakan obat esensial untuk memproduksi sel sangat diperlukan, karena dapat mempercepat pembentukan sel darah merah kembali. Tujuan utama dari pengobatan SCA adalah mengontrol gejala dan mengurangi terjadinya krisis rasa sakit. Pada saat periode krisis pengobatan yang tepat harus segera dilakukan, yaitu dengan pemberian analgesik dan pemberian cairan tambahan. Telah ditemukan obat Hydroxyurea (Hydrea) untuk pengobatan pasien penderita SCA, hasilnya cukup menggembirakan karena dapat menurunkan terjadinya krisis rasa sakit dan sakit pada tulang pinggul yang akut, juga dapat menurunkan kebutuhan untuk transfusi darah. Beberapa ahli menyatakan bahwa pemberian obat ini dapat menyebabkan kecenderungan terjadinya penyakit leukemia, tetapi tidak ada data bahwa pemberian Hydrea pada pasien SCA dapat menyebabkan leukemia.

Pengobatan dengan pencangkokan susum tulang (transplantasi sumsum tulang) hanya dilakukan oleh sedikit pasien, hal tersebut terjadi karena prosedur tersebut mempunyai resiko yang tinggi dan harus sesuai antara donor dan pasien, sehingga tidak terjadi reaksi penolakan dari penderita. Disamping itu pengobatan dengan cara tersebut memerlukan biaya yang tinggi dibanding dengan pengobatan dengan cara lain. Pemberian antibiotik dan vaksin dapat mencegah terjadinya infeksi sekunder oleh bakteri patogen, pengobatan ini sering diberikan pada anak yang menderita penyakit sickel sel.

Pengobatan tambahan yang dilakukan adalah:

- Pemberian transfusi darah pada gejala rasa sakit akut pada bagian pinggul
- Transfusi atau dilakukan operasi untuk kasus terjadinya gejala neurologi seperti terjadinya stroke
- Dialysis atau transplantasi ginjal bila terjadi kerusakan ginjal
- Operasi pada mata bila terjadi kerusakan mata
- Dan beberapa tindakan lain yang berupa operasi pada organ-organ yang menderita.

Thalassemia

Thalassemia adalah penyakit yang diturunkan yang menyebabkan gangguan pada system pembentukan sel darah merah. Gangguan genetic tersebut terjadi akibat dari penurunan laju sintesis rantai globin yang normal yang menyebabkan tidak stabilnya transport oksigen kedalam jaringan. Sel darah merahnya sendiri cenderung rapuh dan mudah pecah sehingga menyebabkan anemia. Secara geografis penyakit ini banyak menyerang pada orang yang hidup di daerah laut Mediterranean, dimana thalassemia dari asal kata “Thalassa” dalam bahasa Yunani, yang artinya adalah laut dan “Haimia” yang artinya darah. Thalassemia dapat terjadi pada semua populasi penduduk dan kelompok etnis, walaupun prevalensinya sangat bervariasi diantara populasi tersebut. Diperkirakan prevalensi penyakit sekitar 16% terjadi pada penduduk Cyprus, 3-14% di Thailand, dan sekitar 3-8% terjadi pada populasi penduduk India, Pakistan, Bangladesh dan China. Prevalensi juga banyak terjadi pada orang keturunan Amerika Latin, Negara-negara Caribia dan Mediterranean (mis: Spanyol). Prevalensi terkecil terjadi pada penduduk Afrika (0,9%) dan Eropa Utara (0,1%).

Etiologi dan gejala

Thalassemia diklasifikasi menurut molekul rantai globin yang mengalami gangguan: pada alfa thalassemia, produksi α globin mengalami defisiensi, sedangkan pada β thalassemia, produksi β globin mengalami gangguan, tidak seperti pada SCA, yang terjadi karena adanya mutasi bentuk β globin.

a) Alfa thalassemia

Pada penyakit ini melibatkan gen HBA1 dan HBA2, yang diturunkan menurut hukum Mendel yaitu **autosoma resesif**. Kelainan tersebut juga erat hubungannya dengan hilangnya (deletion) dari kromosom 16p. Alfa thalassemia mengakibatkan terjadi penurunan produksi α -globin, tetapi penurunan α -globin menyebabkan peningkatan β globin pada orang dewasa dan peningkatan rantai γ pada bayi yang baru lahir. Kelebihan rantai β dari tetramer yang tidak stabil (disebut hemoglobin H) menyebabkan terjadinya disosiasi kurva oksigen. Ada empat genetic loci untuk α -globin, yaitu dua berasal dari ibunya dan dua lainnya dari ayahnya. Bilamana loci tersebut hilang atau terganggu karena terjadi mutasi, penyakit akan menjadi lebih parah, yang ditandai dengan dengan timbulnya gejala penyakit.

- Bila semua (empat) loci tersebut terpengaruh akan menyebabkan fetus tidak dapat hidup lagi diluar uterus, dimana hampir semua bayi mati begitu dilahirkan dengan gejala “hydrops fetalis”. Bilamana bayi tersebut dapat hidup saat lahir, segera akan meninggal setelah dilahirkan. Bayi-bayi tersebut menunjukkan gejala edematous dan hanya sedikit ditemukan hemoglobin dalam darahnya dan Hb tersebut mengandung rantai γ -tetramerik (hemoglobin Bart). Biasanya hal tersebut menunjukkan keturunan homozigot resesif dari α -thalassemia tipe 1.
- Bila tiga loci yang terkena, mengakibatkan penyakit yang disebut “Hemoglobin H disease”. Ditemukan ada dua bentuk hemoglobin yang tidak stabil didalam darah, yaitu hemoglobin Barts (rantai tetramerik γ) dan hemoglobin H (rantai tetramerik β). Pada pemeriksaan ulas darah tepi terlihat adanya gejala anemia mikrositik hipokromik dan presipitasi dari HbH (Heinz bodies). Penyakit ini baru terdeteksi pada masa kanak-kanak atau pada awal masa kedewasaan, pada saat diketahui adanya anemia dan splenomegali (pembesaran limpa). Hal tersebut biasanya disebabkan karena adanya kombinasi keturunan dari komponen hetero zigots dari α -thalassemia tipe 1 dan tipe 2.
- Bila dua dari 4 loci yang terkena maka seseorang menjadi α -thalassemia karier atau thalassemia tipe 1, dimana dua α -loci dapat memproduksi darah mendekati normal pada system hematopiesisnya, walaupun masih sedikit ditemukan gejala anemia mikrositik hipokromik yang ringan. Pada penduduk keturunan Afrika, prevalensinya cukup tinggi 30%, dimana ditemukan delesi (hilangnya) satu dari dua loci α dari kromosom. Penyakit tersebut kadang dikelirukan dengan penyakit defisiensi Fe, sehingga bila diberikan tambahan Fe akan tidak ada pengaruhnya. Ada dua bentuk α thalassemia tipe 1, yaitu delesi *cis* dari dua α loci pada kromosom yang sama, lainnya delesi *trans* dari gen allele kromosom homolog (kromosom no 16).
- Bila hanya satu dari empat α -loci terkena, α -minor atau α^+ pembawa thalassemia atau α -pembawa thalassemia tipe 2, pengaruhnya minimal atau ringan. Tiga loci α -globin sudah cukup untuk memproduksi hemoglobulin normal dan penderita tidak mengalami anemia atau hipokhromia, mereka disebut α -thalassemia karier atau pembawa thalassemia.

b) Beta thalassemia

Beta-thalassemia terciri dengan berkurangnya sintesis hemoglobin rantai beta, yang dapat mengakibatkan gejala anemia mikrositik hipokhromik, yaitu ketidak normalan sel darah tepi. Pada gambaran ulas darah terlihat adanya sel darah merah yang bernukleus dan menurunnya jumlah hemoglobin A (HbA) pada analisis Hb dan meningkatnya hemoglobin F (HbF) setelah umur 12 bulan. Penderita akan mengalami anemia yang parah dan hepatosplenomegali (bembengkakan hati dan

limpa). Uji genetic dengan identifikasi keberadaan rantai beta globin (HBB) sangat berguna untuk memprediksi atau diagnosis dini untuk mengetahui timbulnya penyakit sebelum terjadi gejala pada suatu keluarga yang mempunyai resiko menderita penyakit ini (prenatal diagnosis).

Table 3.3 Gambaran sel darah merah pada ulas darah tepi penderita beta thalassemia

Parameter Sel darah merah	Normal		penderita	Karier
	Pria	Wanita	β -Thal Major	β -Thal Minor
Mean corpuscular volume (MCV fl)	89.1±5.01	87.6±5.5	50-70	<79
Mean corpuscular hemoglobin (MCH pg)	30.9±1.9	30.2±2.1	12-20	<27
Hemoglobin (Hb g/dL)	15.9±1.0	14.0±0.9	<7	Pria: 11.5-15.3 Wanita: 9.1-14

Penderita β -thalassemia adalah penyakit yang diturunkan dari gen autosoma resesif. Dimana seseorang yang menderita thalassemia mendapat kemungkinan 25% dari orang tua yang karier (heterozigot).

Setiap individu mempunyai dua allele β -globin, yaitu satu dari ibunya dan satu dari ayahnya, sehingga ada dua kemungkinan mutasi dari kedua allele tersebut yang dapat menyebabkan penyakit thalassemia yaitu:

- Jika kedua allele mengalami mutasi, gejala yang terlihat adalah anemia hipokromik mikrositik, disebut juga β -thalassemia major. Bila tidak diobati penderita akan meninggal sebelum umur 20 tahun. Pengobatan yang dilakukan adalah transfuse darah secara periodic, splenektomi bila terjadi splenomegali dan usaha pengurangan Fe bila terjadi kelebihan Fe akibat transfuse darah. Kesembuhan dapat diusahakan dengan transplantasi sumsum tulang.
- Bila hanya satu allele mengalami mutasi, gejala yang terlihat adalah anemia mikrositik ringan, disebut juga β -thalassemia minor atau β -thalassemia karier/pembawa. Gejala yang terlihat adalah kelemahan, fatigue dan pada kebanyakan kasus biasanya tanpa gejala apa-apa. Penderita β -thalassemia minor ini bahkan mengabaikan bahwa dia adalah pembawa penyakit atau menderita gangguan ini. Deteksi dilakukan dengan menghitung MCV (Tabel 3.3) yang memperlihatkan penurunan sedikit dari MCV tersebut.
- Thalassemia intermedia, adalah kondisi dimana penderita menunjukkan gejala diantara thalassemia major dan minor. Penderita dapat bertahan hidup normal tetapi kadang perlu mendapatkan transfusi darah, terutama bila ia merasakan sakit ataupun waktu hamil, hal ini benar-benar sangat bergantung pada saat-saat ia menderita anemia.

Secara genetic penyebab β -thalassemia sangat bervariasi dan beberapa jenis mutasi gen dapat menyebabkan menurun atau tidak terjadinya sintesis β -globin. Biasanya tanda superskrip 0 (β^0) dan $+(\beta^+)$ menunjukkan ada tidaknya sintesis β -globin tersebut. Pada dasarnya ada dua bentuk kelainan genetic yang menyebabkan β -thalassemia yaitu:

- Bentuk non-delesion: Kelainan genetic ini biasanya melibatkan substitusi basa tunggal atau delesi kecil atau penyisipan dekat atau diatas gen β -globin. Yang paling sering adalah mutasi terjadi di daerah promoter dari gen β -globin.
- Bentuk delesion: Delesi dari beberapa nukleotida yang berbeda yang melibatkan gen β -globin menyebabkan gejala yang berbeda pula seperti pada (β^0) atau herediter persisten dari fetal hemoglobin syndromes.

Penanganan thalasemia

Pengobatan dengan jalan transfusi darah harus selalu dilakukan dalam interval dua atau tiga minggu sekali, tetapi therapy transplantasi sumsum tulang dapat juga dilakukan sebagai alternative yang baik. Transplantasi sumsum tulang juga harus ekstra hati-hati karena dapat menyebabkan reaksi penolakan tubuh yang akan mengakibatkan komplikasi.

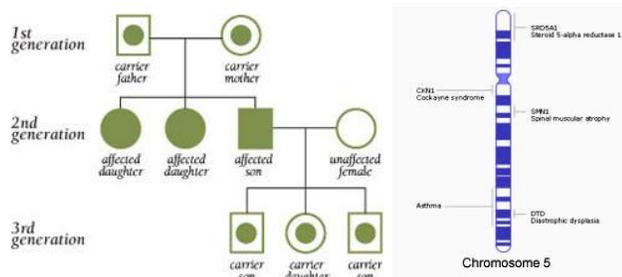
Spinal muskular atrofi

Spinal Muscular Atrophy (SMA) adalah gangguan genetik yang berefek pada saraf motorik bagian bawah, yang terciri dengan melemahnya otot tubuh secara perlahan karena hilang atau berkurangnya fungsi saraf bagian bawah. Saraf motorik juga disebut “anterior horn cells”, mengontrol pergerakan otot, yang sangat penting untuk aktivitas pergerakan tubuh misalnya untuk duduk, menjangkau sesuatu, merangkak, berjalan, mengontrol pergerakan kepala dan leher, dan menelan. Otot tersebut yang jaraknya dekat dengan tubuh sangat terpengaruh daripada otot yang jaraknya lebih jauh dari tubuh. Ada sekitar satu dari 6000 bayi yang dilahirkan menderita SMA.

Etiologi dan gejala

Penyakit SMA merupakan penyakit **autosomal resesif**, dimana seseorang akan menderita SMA bila menerima gen mutan dari salah satu atau kedua orang tuanya. Seseorang yang membawa (karier) gen defek tersebut adalah mempunyai satu normal gen dan satu gen mutasi merupakan manusia normal dan sehat. Diperkirakan sekitar satu orang dari 40 orang Amerika sebagai karier penyakit ini. Bila seseorang mempunyai keluarga salah satunya menderita SMA, mungkin orang tersebut berisiko sebagai pembawa gen SMA. Dilaporkan “survival motor neuron1” (SMN1), yang merupakan gen pada kromosom no 5 adalah gen penyebab utama penyakit SMA. Sedangkan “survival motor neuron2” (SMN2), gen yang letaknya dekat dengan SMN1 yang menyebabkan keparahan penyakit.

Beberapa peneliti telah mengidentifikasi bahwa gen SMN1 adalah gen primer yang memproduksi protein SMN. Bilamana gen SMN1 ini mengalami defek atau hilang, maka timbulah penyakit SMA. Sedangkan gen SMN2 adalah gen yang mirip dengan SMN1, tetapi tidak memproduksi protein yang cukup seperti pada gen SMN1. Bila semakin banyak jumlah kopi gen SMN2, maka semakin banyak protein SMN diproduksi sehingga syaraf motorik bekerja dengan baik dan orang hidup normal. Tetapi sebaliknya bila individu hanya mempunyai satu atau dua SMN2, maka gejala penyakit SMA akan menjadi lebih parah. Sedangkan bila individu mempunyai gen SMN2 tiga atau empat, gejala SMA tidak terlalu parah.



Gambar 6.22. Menunjukkan garis keturunan kemungkinan terjadinya penyakit (kiri) dan posisi gen defek pada kromosom no5, dimana gen SMN1 dan SMN2 terletak berdekatan yang menyebabkan penyakit SMA(kanan).

Anak yang menderita penyakit SMA tipe 1 secara congenital (waktu masih dalam kandungan) akan mengalami gangguan dalam sistem pernafasannya dan hal tersebut dapat menyebabkan kematiannya. Timbulnya penyakit SMA menurut umur sangat bergantung pada tipe SMA, tetapi berkisar antara sebelum lahir sampai anak mencapai kedewasaan. Tipe SMA dapat terjadi lebih awal, dan hal tersebut sangat bergantung pada interaksi antara gen SMN1 dan SMN2.

- SMA tipe 0/tipe kongenital: terjadi pada saat dilahirkan, anak yang lahir menderita kelemahan pada persendian, yang disebut kontraktur dan kelemahan otot. Pada kondisi tersebut harapan hidup anak hanya antara umur 2 sampai 6 bulan
- SMA tipe 1: terjadi pada anak umur antara sejak dilahirkan sampai umur 6 bulan. Tonus otot menurun kekuatannya, kecuali pada otot muka. Pada kebanyakan bayi yang dilahirkan mengalami pergerakan yang abnormal pada lidah (fasciculations). Bayi dapat menggerakkan lutut/kontraksi, tetapi gerakan pada siku sangat kurang, disamping itu daya refleksinya tidak ada. Anak tidak dapat duduk dengan sendirinya. Harapan hidup hanya sampai sekitar umur dua tahun.
- SMA tipe II, terjadi pada umur sekitar 6 bulan: Anak dapat duduk dengan sendirinya setelah diletakkan pada tempat duduknya. Anak mempunyai tonus otot rendah, dan hampir tidak mempunyai daya refleksi, tetapi intelegensinya normal. Hampir sekitar 70% penderita dapat hidup sampai umur sekitar 25 tahun.
- SMA tipe III, timbul gejala setelah individu umur sekitar 10-12 bulan: Penderita dapat berjalan, gejala awal yang terjadi adalah anak sering jatuh, atau mengalami kesulitan dalam berjalan naik atau turun tangga pada umur sekitar 3 tahun. Anggota gerak kaki kondisinya lebih parah daripada lengan tangan. Harapan hidup seperti individu normal.
- SMA tipe IV, Timbulnya gejala kelemahan otot dimulai pada masa kedewasaan, dengan beberapa variasi keparahan penyakit.

Penanganan SMA

Pada anak penderita SMA tipe 1 dan masih bayi perlu dilakukan pelatihan dengan mainan seperti balon, bulu, untuk merangsang saraf perasa serta rasa percaya diri. Permainan dengan keinginan meraih sesuatu dapat dilakukan untuk latihan fisik akan sangat membantu. Pelatihan dalam air, merangsang gerakan kaki dalam air, tapi harus dijaga suhu air sekitar 90°F, sedangkan kepala jangan sampai masuk kedalam air dan hindarkan agar supaya air tidak terhisap kedalam saluran nafas. Anak yang mengalami kesulitan dalam menelan, sering makanan masuk kedalam saluran nafas, dan juga kadang cairannya sendiri sering terhisap dalam saluran nafas, maka perlu dilakukan:

- Dipasang nasogastric tube (NG-Tube) Selang yang langsung menghubungkan dari hidung ke lambung
- Dipasang gastrostomy tube (G-Tube) Selang yang langsung menghubungkan ke lambung
- Anak penderita SMA tipe I mengalami kesulitan pada waktu batuk, maka perlu dilakukan terapi fisik yang disebut “chest physiotherapy” (CPT). Metode CPT adalah metoda untuk mengeluarkan dahak (mucus) yang terakumulasi dalam saluran nafas terutama pada paru, yaitu dengan menggunakan “positioning & clapping” pada daerah iga untuk merangsang terjadinya sekresi mukus, sehingga melegakan pernafasan.
- Beberapa alat untuk melegakan pernafasan banyak digunakan pada pasien penderita SMA I, yaitu alat “cough assist”TM, terbukti sukses untuk penanganan SMA tipe I pada bayi sekitar umur 4 bulan.

Pada anak penderita SMA II diusahakan untuk diberdirikan pada usia dini, berdiri sangat penting untuk perkembangan anak. Disamping untuk memperbaiki fungsi respirasi juga untuk

perkembangan kantung udara paru-paru (alveoli), dan untuk merangsang pergerakan bayi. Scoliosis (Gb. 6.16) kadang dapat terjadi pada SMA tipe I, II dan kadang III. Derajat keparahan scoliosis merupakan faktor penting untuk menanganai kasus tersebut. Hal tersebut disebabkan karena scoliosis sangat membatasi atau menghambat pernafasan dan fungsi paru, sehingga penyebab tersebut harus ditangani lebih dulu. Untuk menanganai scoliosis perlu diperhatikan sistem penanganan waktu bayi didudukkan, alat bantu untuk duduk dan jaket untuk menutupi tubuh, dan yang paling baik adalah dilakukan operasi untuk memperbaiki scoliosis tersebut.

Pada anak penderita SMA tipe III, pada saat dia berjalan harus sangat diperhatikan dan diawasi, karena jalannya tidak setabil, sehingga kesulitan berjalan tersebut dapat dideteksi sejak dini. Menggunakan alat untuk berjalan sangat diperlukan. Menggunakan kerta dorong yang ringan untuk berjalan cukup membantu dan dengan menggunakan tenaga listrik pada alat tersebut akan memudahkan pergerakannya, disamping itu diet pola makan merupakan hal yang cukup harus diperhatikan.

Pada penderita SMA tipe IV atau dewasa, harus selalu diperhatikan begitu lemahnya penderita, dan hal ini harus selalu diawasi oleh dokter. Pengobatan fisik melalui jasa fisiotherapi merupakan program penanganan yang paling baik. Seperti pada SMA tipe I, II, dan III, pola diet dan nutrisi merupakan faktor yang penting untuk penanganan penyakit ini.