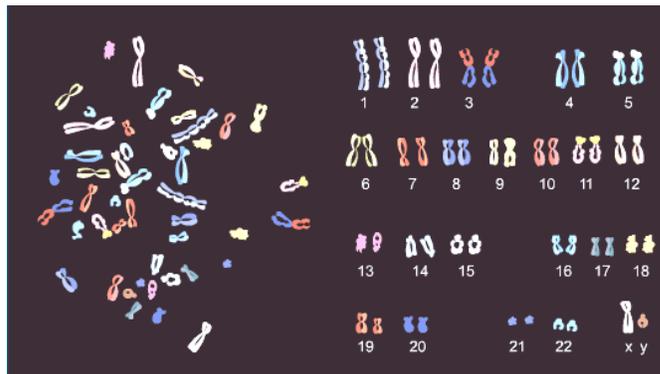


# Kelainan seks kromosom X dan Y link

Darmono

Profesor riset bidang toksikologi

Terjadinya kelainan seks kromosom baik X maupun Y sering disebabkan oleh terjadinya mutasi genetik. Kelainan kromosom tersebut jarang yang disebabkan karena keturunan pada awalnya, tetapi bila terjadi suatu mutasi genetik pada kromosom tersebut pada orangtuanya akan dapat diturunkan pada keturunannya. Kelainan seks kromosom X dan Y adalah termasuk kelainan gen tunggal yang berefek pada keturunannya. Bila terjadi kelainan pada kromosom X gangguan banyak terjadi pada anak laki, karena anak perempuan masih mempunyai kromosom X yang normal (XX), sedangkan pada anak laki hanya mempunyai satu kromosom X (XY). Anak perempuan dapat menderita apabila kedua kromosom Xnya terjadi kelainan. Bila yang mengalami kelainan pada kromosom Y, maka hanya anak laki yang menderita karena anak perempuan tidak mempunyai kromosom Y.



Gambar 7.1. Kromosome yang terurai belum disusun (kiri) dan kromosom yang telah disusun dan menunjukkan posisi seks kromosom pada kromosom no 23 (kanan)

## Kelainan kromosom X (*X-link*)

Kelainan kromosom X dapat bersifat dominan maupun resesif yang disebabkan oleh mutasi genetik pada kromosom X. Kromosom X membawa gen pasangan basa yang berjumlah ribuan, tetapi kromosom X ini tidak mencari terhadap jenis kelamin, karena baik pria maupun wanita mempunyai kromosom ini. Pada awal perkembangan embrio pada wanita, salah satu dari kromosom X secara acak dan secara permanen tidak aktif dalam semua sel somatik. Hal tersebut dinamakan “X-inaktivasi” atau “Lyonization”, dan membentuk apa yang disebut “Barr-body”. Dari hal tersebut diasumsikan bahwa baik wanita maupun pria hanya mempunyai satu kromosom X yang aktif yang berfungsi dalam sistem fisiologik dalam sel somatik. Bila kromosom X mengalami gangguan atau defek maka yang menderita adalah anak laki karena anak laki hanya mempunyai satu kromosom X (pria XY), sedangkan anak perempuan mempunyai dua kopi kromosom X (XX).

Penyakit genetik yang ditimbulkan karena gangguan kromosom X ini ada dua bentuk yaitu:

- Penyakit genetik X-link dominan: yaitu penyakit Aicardi sindrom, Klinefelter sindrom, hypophosphatemia, dan beberapa kelainan genetik lainnya

- Penyakit genetik X-link resesif: yaitu, hemofilia A, buta warna, muscular dystrophia, dan beberapa kelainan genetik lainnya.

## **Penyakit X-link dominan**

### **Aicardi sindrom**

Aicardi sindrom adalah penyakit gangguan perkembangan saraf yang jarang ditemukan yang terciri dengan tidak berkembangnya “corpus callosum” (bagian otak), perkembangan abnormal dari otak, “chorioretinal lacunae”, dan beberapa gangguan penalaran. Gangguan ini ditemukan oleh Jean Aicardi, seorang dokter ahli saraf berkebangsaan Perancis pada tahun 1965. Aicardi sindrom sering ditemukan pada usia dini sekitar 5 bulan sampai pada umur 32 tahun dengan rata-rata ditemukan sekitar umur 88 bulan. Laju hambatan pertumbuhan dari anak penderita Aicardi dimulai pada usia sekitar 10 tahun, atau dibawahnya yaitu pada umur sekitar 5 tahun. Rata-rata penderita dapat bertahan hidup sekitar umur 16 sampai 23 tahun. Komplikasi penyakit yang paling sering terlihat adalah gangguan sistem gastrointestinal, terjadi pada 95% diantara penderita Aicardi.

#### *Prevalensi penyakit*

Sekitar 500 kejadian penyakit Aicardi sindrom telah dilaporkan diseluruh dunia, tetapi karena gejalanya sendiri jarang ditemukan dan teridentifikasi maka frekuensi prevalensi dalam suatu populasi belum diketahui sampai sekarang. Hampir semua kasus penyakit Aicardi dilaporkan terjadi pada wanita. Ada beberapa kasus ditemukan pada anak laki terbukti mempunyai kelainan kromosom berjumlah 47 kromosom termasuk seks kromosom XXY (normal XY), kelainan tersebut masuk dalam gangguan lain yang disebut “Klinefelter syndrome”.

Penyakit akan menjadi fatal bila terjangkit pada anak laki normal dengan kromosom normal (kromosom XY), karena anak laki tersebut hanya mempunyai satu kromosom X. Artinya Aicardi sindrom yang diturunkan dari kromosom X dari ibunya yang dominan karena terjadi mutasi pada kromosom Xnya, maka anak laki yang diturunkan hanya mempunyai satu kromosom X sehingga berakibat terjadinya kematian pada anak laki normal yang hanya mempunyai satu kromosom X tersebut.

#### *Etiologi*

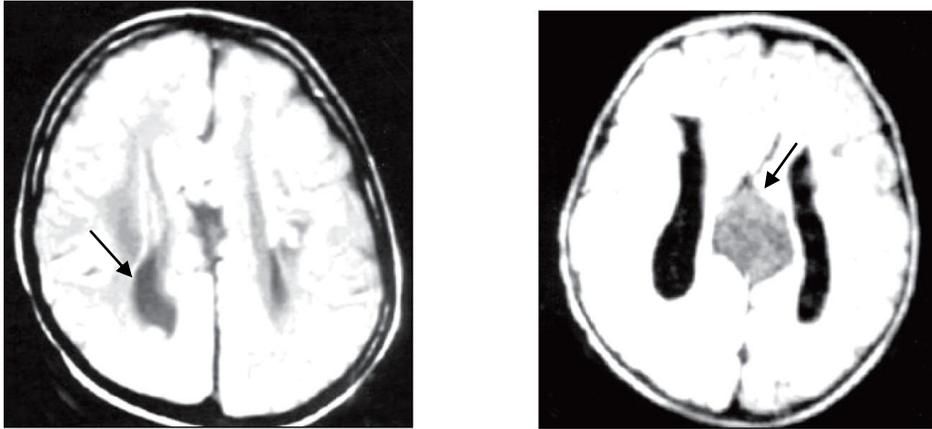
Semua kasus penyakit Aicardi disebabkan oleh terjadinya mutasi gen, dan sampai sekarang tidak ditemukan seorangpun penderita Aicardi yang terjadi berasal diturunkan dari ibunya yang menderita mutasi kromosom X.

#### *Patologi dan Gejala*

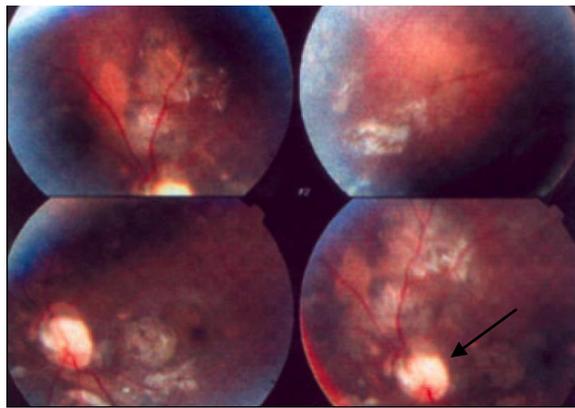
Gambaran patologi yang dapat diamati pada penderita Aicardi sindrom adalah:

- a. Hilangnya sebagian atau keseluruhan “corpus callosum” didalam otak (agenesis corpus callosum)
- b. Mata tidak normal pada “lacunae”, hal ini merupakan gangguan khas dari Aicardi sindrom
- c. Gerakan-gerakan yang tak terkendali/kejang (“seizure”), pada usia dini disebut “infantile spasmus”

Bentuk patologi lain pada otak ialah “microcephaly” (otak mengecil), “porencephalic cysts” (kista pada otak) dan pembesaran ventrikel otak karena hydrocephalus (otak mengandung cairan). Gambaran patologi tersebut juga sering ditemukan pada otak penderita.



Gambar 7.2. Dengan menggunakan metode MRI, terlihat adanya “corpus callosal agenesis”(kiri), dan adanya kista interhemispher dalam cerebral (kanan)(Banerjee, et al,2006).



Gambar 7.3. Dengan menggunakan metode fundoscopi terlihat adanya “chorioretinal lacunae” pada mata (Banerjee, et al,2006).

Prognosis penyakit sangat bervariasi untuk setiap kasus, bergantung pada gejala keparahan penyakit. Para peneliti melaporkan bahwa kejadian penurunan mental serius berjalan sangat nyata, sehingga terjadi gangguan mental. Kasus kejadian penyakit Aicardi kebanyakan dilaporkan pada rentang umur sejak dilahirkan sampai sekitar 40 tahunan. Tidak ada obat untuk penderita Aicardi syndrom.

### **Klinefelter sindrom**

Penyakit ini terciri dengan perkembangan testis yang kecil (microorchidism) dan menyebabkan fertilitasnya rendah (mandul). Beberapa kelainan fisik dan permasalahan lainnya mungkin ditemukan dan banyak kejadian anak laki maupun pria dewasa gejalanya sulit dideteksi. Pada tahun 1942 Dr. Harry Klinefelter, seorang endokrinologis pada RSU Massachusetts, Boston, Massachusetts, pertama melaporkan kelainan ini. Kelainan ini terjadi satu diantara 500 pria, karena adanya ekstra kromosom, dimana terjadi pada jumlah kromosom 47 dngan adanya XXY kromosom.



Gambar 7.4. Jumlah kromosom 46+1, terlihat seks kromosomnya XXY

### *Etiologi*

Adanya ekstra kromosom X disebabkan karena tidak terjadinya perlekatan kromosom X pada proses pembelahan sel germinal (meiosis). Kromosom XXY adalah salah satu variasi genetik yang sering ditemukan pada karyotipe XY, terjadi satu diantara 500 kelahiran bayi laki-laki. Pada mamalia termasuk manusia yang mempunyai lebih dari satu kromosom X, kromosom tersebut tidak diekspresikan, atau kromosom X tersebut tidak aktif. Hal ini juga terjadi pada pria dengan kromosom XXY atau pada wanita normal (kromosom XX). Beberapa gen berlokasi pada daerah pseudoautosomal, tetapi gen pada kromosom Y mampu untuk diekspresikan. Dari hal tersebut mungkin gen triploid XXY pada pria yang menyebabkan gejala penyakit Klinefelter sindrom.

Laporan pertama kali yang dipublikasikan adalah pada seorang pria yang mempunyai 47 kromosom, dengan karyotipe XXY, dilaporkan oleh Dr. Patricia yacob dan Dr. JA Strong di “Western General Hospital” di Edinburgh, Scotland pada tahun 1959. Karyotipe tersebut ditemukan terdapat pada seorang pria umur 24 tahun yang menunjukkan gejala penyakit Klinefelter sindrom. Dr. Yacob mempresentasikan penemuannya yang dilaporkan pertama kali dalam kongres kromosom “aneuploidy” pada mamalia dan mendapatkan penghargaan “William Allan Memorial”. Karyotipe tersebut digunakan untuk konfirmasi diagnosis, prosedurnya adalah pemisahan sel darah putih yang kemudian dicampur dengan media biakan jaringan, diinkubasi dan kemudian dicek kelainan kromosomnya.

### *Gejala*

Penderita pria hampir dipastikan steril (mandul), walaupun kemungkinan pengobatan dengan cara tertentu kadang dapat dilakukan. Beberapa gangguan lain seperti kesulitan belajar bahasa, dan pada uji neuropsykologi sering mengalami kesulitan dalam mengambil keputusan. Pada pria dewasa gejala sangat bervariasi dan kadang tidak terlihat dan dapat tidak berefek, kadang perkembangan dadanya membesar (“gynecomastia”). Gynecomastia dapat terjadi sekitar 1/3 dari penderita penyakit, sedikit lebih tinggi daripada populasi kromosom normal XY, tetapi hanya sekitar 10% dari pria XXY gynecomastia dapat menjalani operasi.

Gejala pada testis yang kecil (microorchidism) dapat dikelirukan dengan penyakit “hypogonadism” yang gejalanya adalah testis dan penis yang kecil, yang disebabkan oleh rendahnya hormon testosteron dan tingginya hormon follicle-stimulating hormon (FSH), serta luteinizing hormon (LH) dalam serum. Sedangkan penyakit XXY pada pria hampir selalu dipastikan mengalami testis yang kecil. Penderita XXY erat dihubungkan dengan meningkatnya resiko tumor sel germinal, kanker payudara dan osteoporosis, resiko tersebut derajat frekuensi kejadiannya mirip pada jenis kelamin wanita.

Penyakit genetik Klinefelter ini bervariasi dan tidak dapat kembali normal, tetapi gejalanya dapat diobati dengan beberapa jalan termasuk pemberian hormon testosteron.

## **Hipofosfatemia**

Penyakit kondisi metabolik genetik tersebut juga disebut X-link hipofosfatemia, adalah penyakit genetik yang menyebabkan gangguan metabolisme fosfat. Penyakit ini ada beberapa bentuk yaitu:

- a. X-link hipofosfatemia rickets (XLH)
- b. Familial hipofosfatemia
- c. Vitamin D-resisten rickets (VDRR), dan
- d. Genetik rickets

Penyakit XLH pertama ditandai dengan pengaruhnya terhadap perkembangan tulang dan gigi, dengan gejala gangguan mineralisasi tulang dan gigi. Hal tersebut mengakibatkan tulang dan gigi kekurangan mineral esensial terutama kalsium dan fosfor, yang menyebabkan malformasi, osteomalacea dan osteoporosis.

### *Etiologi*

Penyebab penyakit X-link hipofosfatemia ini masih dalam polemik ada sebagian peneliti melaporkan sebagai penyakit X-link dominan, dan ada yang melaporkan sebagai penyakit X-link resesif. Analisis kromosom X-link pada suatu keluarga campuran perancis-kanada dilaporkan bahwa penyakit terjadi pada kromosom 12q13. Gen yang terkode sebagai 25(OH)D-1a-hidroksilase pada ginjal mencit, keratinosit manusia dan perifer sel mononuklear yang terdapat pada kromosom no 12q13.1 – 13.3 yang dipetakan (mapping) merupakan lokus penyakit keturunan sederhana (simple hereditas). Pada defisiensi 1,25(OH)<sub>2</sub>D, yang dapat menyebabkan gangguan metabolisme vitamin D, fosfor dan kalsium.

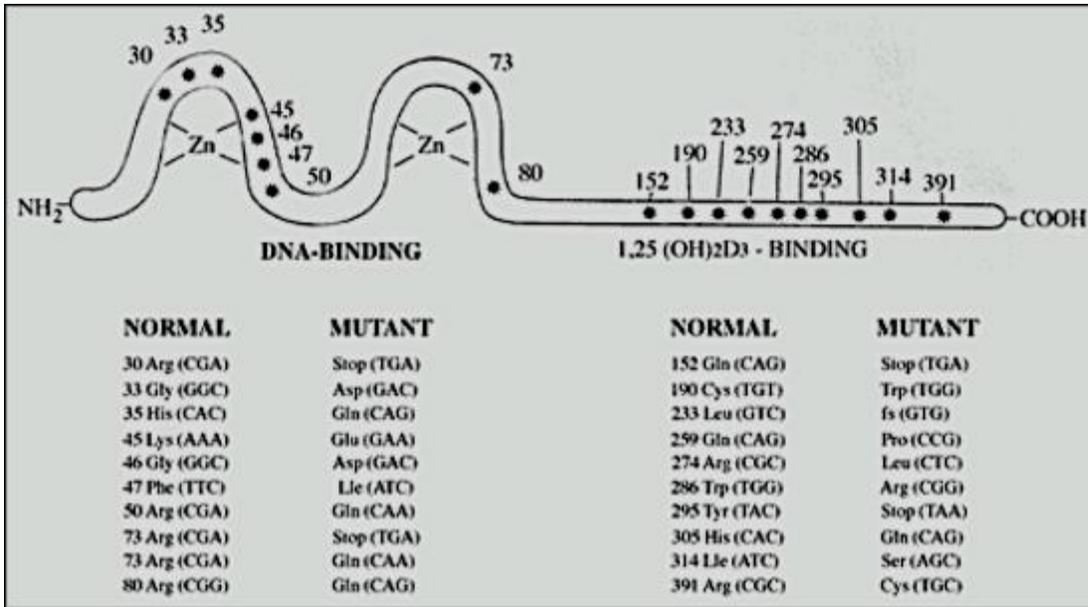
Berdasarkan bentuk gangguan metabolisme tersebut maka penyebab penyakit ini cukup bervariasi, gangguan genetik heterogeneitas tersebut bervariasi menurut seluler dan molekuler defek dari efektor sistem VDR (vitamin D resisten). Berdasarkan fungsi dari VDR, beberapa tahapan penyebab gangguan dapat diidentifikasi.

- a. Gangguan pada daerah perlekatan hormon (termasuk heterodimerization)

Defisiensi/kekurangan lokasi perlekatan hormon pada sub-kelompok ini ada tiga bentuk gangguan yaitu

- (i) Tidak adanya perlekatan hormon sama sekali.

Gangguan ini paling sering ditemukan, terinci dengan tidak terdeteksinya ikatan spesifik dari 3H 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> terhadap sel intak lainnya, nuklei, atau sel ekstrak. Hasil penelitian terhadap anak yang menderita gangguan tersebut (termasuk 8 anak yang diteliti) terlihat bahwa kandungan VDR dengan menggunakan metode imunoblot dan imunoradiometrik tidak terdeteksi adanya VDR pada sebagian besar anak tersebut. Gambaran DNA dari anak yang menderita terlihat adanya mutasi basa tunggal, hal tersebut berbeda pada setiap anak yang mempunyai “stop codon” prematur. Penghasil VDR kurang memproduksi ikatan hormon, baik domain ikatan hormon maupun ikatan DNA (Gb.7.5). Terbentuknya mutan VDR cDNA terlihat pada sel mamalia, yang mengakibatkan mutasi VDR terjadi pada protein utama yang menunjukkan ikatan hormon spesifik. Pada biakan sel dari orangtua anak penderita menunjukkan heterozigot obligat, ikatan dari 3H 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, protein VDR, dan mRNA konsentrasinya dibawah batas normal sampai setengah dari level normal.



Gambar 7.5 Skema dari mutasi homozygot dalam protein VDR resisten hereditas terhadap 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Titik hitam menunjukkan substitusi asam amino karena adanya titik mutasi dan perubahan codon.

Pada salah satu pasien menunjukkan bahwa anak tidak mempunyai ikatan hormon, karena terjadi mutasi “missens” yang mengakibatkan substitusi basa arginin hidrofobik 274 diganti oleh non-polar leucine hidrofobik pada daerah ikatan/perlekatan hormon (Gb. 7.5). Pada penderita tersebut, transkripsi normal diubah oleh konsentrasi calcitriol yang jumlahnya 1000 kali lipat dari yang diperlukan untuk tipe reseptor tersebut. Namun tidak terjadi stimulasi invitro maupun invivo dari 25(OH)D-24-hidroksilase yang diperoleh dari konsentrasi 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Dua saudara tanpa gejala “alopecia”(botak) dan tidak ada respon pada pemberian 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> secara invitro maupun invivo, karena ada mutasi missense yang menyebabkan terjadinya substitusi tryptophan oleh arginin pada asam amino 286 dari VDR. Pada substitusi ukuran normal dari VDR, tidak ada sama sekali ikatan dari reseptor 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Posisi tryptophan tersebut sangat kritis untuk ikatan calcitriol pada VDR juga tidak tersedia basis ligand/ikatan pada struktur kristal tiga dimensi.

**(ii). Gangguan pada kapasitas ikatan hormon.**

Pada seorang pasien anak, diobservasi ditemukan jumlah/kapasitas lokasi ikatan dalam nuklei dan ekstrak sel hanya 10% dari normal. Anak tersebut menunjukkan gejala kebutakan total (tanpa rambut sama sekali), ricket yang parah dan hambatan pertumbuhan ditemukan mempunyai dua kelainan gen heterozigot pada lokasi perlekatan hormon. Pasien VDR hanya mempunyai sedikit kapasitas ikatan hormon tersebut, yaitu sekitar 10-30% daripada normal, dan terlihat jelas kurang stimulasi terhadap 25(OH)D<sub>3</sub>-24-hidroksilase. Terjadinya mutasi setelah uji invitro terlihat juga adanya kekurangan “heterodimerization” begitu juga perbedaan transaktivasi dari dua gen promotor. Pasien tersebut dapat diobati dengan dosis tinggi 25(OH) vitamin D, 250 µg pada awal pengobatan kemudian diberi 100 µg/hari dilanjutkan dengan dosis 75 µg/hari untuk dosis pemeliharaan selama beberapa tahun, ditambah suplemen kalsium. Pada kedua pasien tersebut memperlihatkan perbaikan selama kondisi pemuliharaan tersebut (normocalcemia, normophosphatemia, dan normal iPTH), produksi 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> diatur oleh substrat (misalnya konsentrasi 25(OH) vitamin D ).

**(iii) Gangguan pada daya perlekatan dengan hormon**

Daya ikat dari “tritiated calcitriol” sangat berkurang sampai 20-30 kali lebih rendah daripada kapasitas normal, gangguan ini terjadi pada salah satu penderita anak yang diobservasi.

#### **b. Gangguan pada lokasi ikatan hormon dalam DNA**

Gangguan ini menunjukkan bahwa reseptor kompleks dari hormon menurun daya ikatannya pada DNA yang non-spesifik. Terjadi mutasi missens basa tunggal dalam exon 2 dan 3, yang merupakan penanda ikatan dengan VDR, hal tersebut dibuktikan dengan isolasi DNA dari fibroblas dan atau “EB-transformed lymphoblasts” dari sejumlah anak. Delapan dari sepuluh anak menunjukkan adanya mutasi nukleotida tunggal dua anak diantaranya mempunyai mutasi yang sama. Semua titik mutasi menyebabkan mutasi substitusi tunggal dari satu asam amino yang terjadi pada daerah diantara dua ikatan Zn dari protein VDR, yang sangat esensial berfungsi untuk interaksi antara reseptor kompleks hormon dengan DNA. Yang menarik disini adalah asam amino yang rusak adalah asam amino yang tersimpan dalam reseptor steroid termasuk reseptor untuk hormon steroid, thyroid dan asam retinoid. Penelitian dengan menelusuri orangtua penderita dan saudara dekatnya menunjukkan bahwa adanya status heterozigot, yaitu adanya ekspresi dari bentuk normal dan defektif VDR begitu juga pada gen normal dan sekuen gen mutan, tetapi mereka tidak menunjukkan adanya gejala klinis dan gambaran biokimia yang abnormal.

#### *Gejala*

Pada manusia vitamin D diperoleh dari tubuh sendiri yang diproduksi dari kulit atau diabsorpsi dari usus dan ditransformasi dalam bentuk aktif melalui dua tahapan. Vitamin D dihidroksilasi dalam hati menjadi hidroksivitamin-D [25(OH)D] kemudian oleh 1 $\alpha$ -hidroksilasi dalam tubulus proksimal ginjal menjadi 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH) $_2$ D-calcitriol). Beberapa sel menghasilkan aktifitas enzim 1 $\alpha$ -hidroksilasi yaitu: “placental decidual cells”, keratinocytes, makrofag dari beberapa sel lain serta beberapa jenis sel tumor. Peran produksi ekstra renal dari 1,25(OH) $_2$ D belum diketahui dan pada kondisi kandungan dibawah normal tidak menunjukkan peran yang signifikan pada kandungan hormon yang bersirkulasi. Hidroksilasi pada karbon no 24 untuk memproduksi 24,25-dihidroksivitamin D [24,25(OH) $_2$ DD] atau 1,24,25-trihidroksivitamin D, terlihat pada berbagai jaringan normal dan merupakan substansi yang penting untuk eliminasi metabolit vitamin D. Semua enzim tersebut adalah enzim mitokondria dan merupakan campuran dari enzim oksidase yang mengandung cytochrom P450 dengan ferredoksin dan ikatan heme(hemoglobin). 25-hidroksilasi dari vitamin D dalam hati tidak begitu diregulasi, tetapi enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase dalam ginjal diregulasi oleh: PTH melalui jalur cAMP, dan calcitonin dalam beberapa lokasi dalam proksimal tubulus ginjal, sedangkan kalsium dan fosfor masih belum diketahui mekanismenya. Kebanyakan vitamin D terdapat dalam lemak tubuh, tetapi sebagian fraksi vitamin D tersebut yaitu 25(OH)D atau 1,25(OH) $_2$ D proporsinya dalam lemak hanya sedikit. Secara normal peredaran vitamin D dan 25(OH)D masing-masing sekitar 30 dan 15 mg, sedangkan 1,25(OH) $_2$ D produksinya per hari sekitar 1 mg. Sulit untuk mengukur vitamin D dalam darah, untuk uji klinis dilakukan dengan cara mengukur 25(OH)D yang merupakan metabolit vitamin D dalam darah.

Calcitriol berperan sebagai media untuk daya ikat intraseluler dari reseptor vitamin D (VDR). VDR bertindak sebagai faktor transkripsi modulasi dari ligand (perlekatan) yang merupakan reseptor steroid, thyroid dan asam retinoik dari famili gen. Calcitriol diduga bertindak sebagai homeostasis dari mineral, sedangkan 1,25(OH) $_2$ D adalah agen fisiologis yang sangat berperan aktif dalam stimulasi transport kalsium, fosfor dan magnesium untuk melewati dinding usus halus. Sehingga bila terjadi gangguan kekurangan vitamin D akan menurunkan absorpsi mineral yang menuju kompartemen ekstraseluler, akibatnya terjadi hipokalsemia dan hiperparatyroidisme sekunder. Hipofosfatemia akan diikuti dengan peningkatan klieren fosfat disebabkan oleh hiperparatyroidisme sekunder dan

menurunkan absorpsi fosfor karena adanya defisiensi aktifitas kalsitriol dalam usus. Konsentrasi yang rendah dari kalsium dan fosfor dalam cairan ekstraseluler menyebabkan gangguan mineralisasi pada matriks organik dalam tulang. Defek mineralisasi matrik pada tulang yang baru terbentuk dan pertumbuhan tulang rawan yang pipih akan mengakibatkan terjadinya gejala klinis dari rickets, dan gejala osteomalacea.

Gambaran klinis dari rickets yang disebabkan defisiensi vitamin D adalah kelemahan, sakit pada tulang, salah bentuk tulang dan tulang rapuh/mudah patah. Pertumbuhan tulang yang paling cepat secara fisiologik normal juga paling cepat terjadinya abnormalitas, sehingga keparahan gejala klinis sangat bergantung pada umur penderita. Pada anak kekurangan asupan vitamin D menimbulkan gejala rickets yang bervariasi menurut umur dimana ia mengalami defisiensi terjadi. Anak yang menderita kekurangan vitamin D hereditas/diturunkan akan terlihat normal pada saat dilahirkan, karena ia menerima asupan fosfor dan kalsium dari plasenta ibunya. Anak tersebut berkembang menjadi menderita rickets setelah berumur sekitar 2 tahun. Bila terjadi gangguan mineralisasi pada tulang terutama tulang yang tumbuh cepat, dimana pada tahun pertama usia anak pertumbuhan tulang paling cepat pada tulang tengkorak, persambungan pergelangan tangan, dan tulang iga. Timbulnya gejala rickets pada saat itu adalah melebarnya persambungan tulang tengkorak (“cranial suture”), dahi menonjol, tulang bagian belakang kepala datar (“craniotabes”), pergelangan tangan melebar, pembesaran persambung tulang iga (“costochondral”/”rachitic rosary”), dan terjadi perlekukan tulang iga pada daerah diaphragma (“Harrison groove”). Desakan deformasi tulang iga tersebut menyebabkan terjadinya kegagalan pernafasan. Pengikisan gigi (erupsi), pembentukan gigi tertunda dan gigi mengalami hipoplasia enamel (Gambar 7.6).



Gambar 7.6. Seorang pasien anak penderita hereditas resisten dari  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , terlihat kebutakan total dan pertumbuhan gigi yang terhambat (oligodontia).

Otot-otot mengalami kelemahan dan hipotonia cukup berat dan otot perut melemah sehingga dapat mengakibatkan kegagalan pernafasan, juga menyebabkan tidak dapat berjalan tanpa ditunjang alat. Setelah satu tahun kehidupan penderita terjadi deformitas sangat parah terjadi pada kaki, lutut mengalami salah bentuk tulang (deformitas) dan pelebaran pada tulang panjang. Jika tidak segera diobati, rickets menyebabkan terjadinya keparahan deformitas tulang, mengganggu pertumbuhan dan meningkatkan resiko patah tulang.

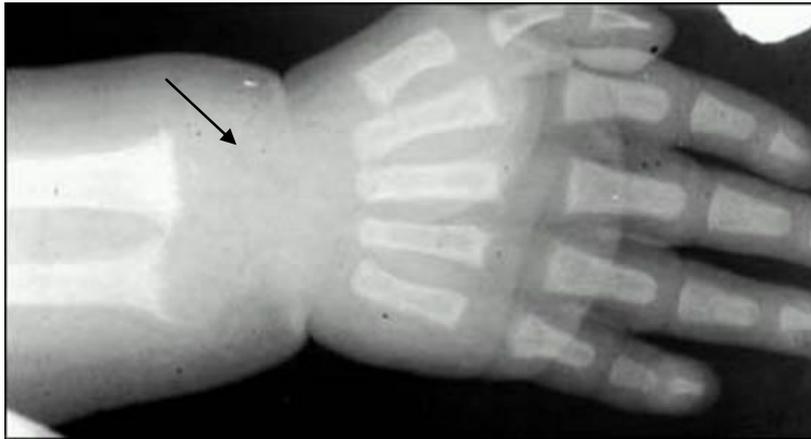


Gambar 7.7. Anak umur belasan tahun dengan gejala rickets, terjadi deformitas tulang kaki

Gambaran spesifik dari rickets adalah terjadinya kegagalan kalsifikasi dari tulang rawan dan osifikasi endochondral, serta yang paling terlihat adalah bagian dalam metafises tulang yang cepat tumbuh (Gambar 7.8 dan 7.9). Metafises terlihat melebar, cembung, atau berbentuk mangkuk, dan karena terlambatnya masa tumbuh serta absennya kalsifikasi menyebabkan metafises menjadi terpisah atau tidak terlihat sama sekali.



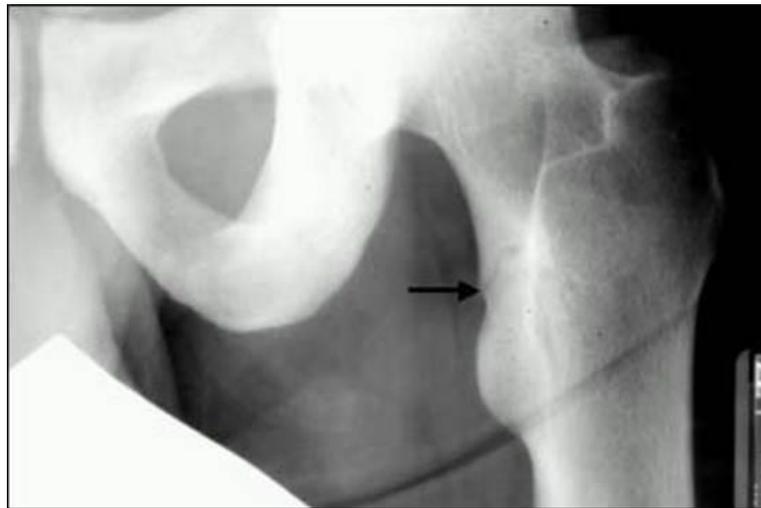
Gambar 7.8. Radiografi dari bagian bawah paha (distal femur) dan proksimal tibia dan fibula (lutut atas) dari pasien penderita rickets.



Gambar 7.9. Radiografi dari pergelangan tangan dan telapak tangan pada penderita rickets. Terlihat pelebaran metafises pada akhir tulang ulna, pelebaran pada sendi shingga epifisealnya hilang (tidak terlihat).

Pada penderita yang parah dan tidak segera diobati maka akan terjadi penipisan bagian kortek dari tulang, penipisan trabekula tulang dan deformasi tulang menjadi lebih parah, retak-retak tulang menjadi kelihatan. Pada beberapa kasus terlihat terjadinya osteomalacea yang menyebabkan rasa sakit pada tulang atau rasa sakit pada bagian bawah tubuh. Rasa sakit dan kelemahan pada otot hipotonia mungkin dapat terjadi terus menerus pada orang dewasa pada penderita defisiensi vitamin D. Gejala berlanjut dengan terjadinya myopathy setelah dideteksi terjadinya penurunan kandungan calcitriol yang sangat rendah dalam serum, juga kandungan mineral serumnya. Gejala klinis yang terlihat pertama kali adalah

terjadinya patah tulang pada tulang panjang, tulang pinggul, iga atau tulang dada. Pseudofraktur (retakan tulang) sering terlihat pada bagian medial tulang panjang (Gambar 7.9).



Gambar 7.9. Seorang pria muda dengan gejala osteomalacea, terlihat adanya keretakan (pseudofracture) pada bagian medial dari tulang panjang (panah)

Gambaran biokimia karena berkurangnya kinerja dari vitamin D dibagi menjadi dua bagian yang erat hubungannya dengan status vitamin D: Pertama gangguan homoeostasis dari mineral sehingga terjadi mekanisme kompensasi metabolisme, dan kedua perubahan metabolisme pembentukan tulang itu sendiri. Perubahan metabolisme mineral dan metabolisme tulang mirip dengan status gangguan kinerja dari vitamin D, sementara kandungan metabolit vitamin D terciri dengan gejala bentuk klasifikasi etiologi dari penyakit ini(Tabel 7.1).

Tabel 7.1. Gambaran kimia darah dari penderita X-link hipofosfatemia berdasarkan penyebabnya (etiologi).

Etiologi	Konsentrasi dalam serum	
	25(OH)D	1,25(OH)2D
Defisiensi Vit. D	Rendah ( $<10\text{ng/ml}$ )	Rendah – normal ( $10\text{ng/ml} - 20\text{ng/ml}$ )
Defisiensi 1,25(OH)D	Normal – berlebih	Sangat rendah ( $<5\text{ng/ml}$ )
Resisten terhadap 1,25(OH)2D	Normal – berlebih	Sangat tinggi ( $>20\text{ng/ml}$ )

Telah diterangkan di depan bahwa gangguan kinerja dari vitamin D akan menyebabkan hipokalsemia dan hiperparatyroid sekunder. Sehingga terjadi perubahan terdiferensiasi dari gambaran biokimia darah dengan parameter rendah, terlalu rendah sampai dengan normal terhadap konsentrasi kalsium (tergantung pada kompensasi aktivitas paratyroid). Rendahnya ekskresi kalsium dalam urin, hipofosfatemia, peningkatan konsentrasi serum imunoreaktif paratyroid hormon (iPTH), peningkatan ekskresi cAMP dalam urin dan penurunan reabsorpsi fosfat dalam tubulus ginjal merupakan gambaran biokimia darah. Perubahan gambaran biokimia tersebut merupakan parameter penanda yang khas terhadap peningkatan produksi osteoid pada tulang, peningkatan enzim dari alkaline fosfatase dan osteokalsin, dan semuanya akan meningkat pada kejadian rickets dan osteomalacea.

#### *Pengobatan*

Pada gangguan kapasitas ikatan hormon pasien dapat diobati dengan dosis tinggi 25(OH) vitamin D, 250 µg pada awal pengobatan kemudian diberi 100 µg/hari dilanjutkan dengan dosis 75 µg/hari untuk dosis pemeliharaan selama beberapa tahun, ditambah suplemen kalsium. Pada pasien tersebut memperlihatkan perbaikan selama kondisi pemuliharaan tersebut (normocalcemia, normophosphatemia, dan normal iPTH), produksi 1,25(OH)<sub>2</sub>D diatur oleh substrat (misalnya konsentrasi 25(OH) vitamin D). Pada suatu populasi yang mempunyai resiko tinggi terhadap defisiensi vitamin D (keturunan maupun kondisi lingkungan) pengobatan perlu dilakukan secara masal. Pemberian suplemen vitamin D dapat diberikan pada jangka waktu yang lama untuk bayi umur sekitar satu tahun, ini banyak dianjurkan di beberapa negara, sayangnya cara ini kurang praktis untuk anak usia lebih tua. Anjuran pemberian vitamin D dan kalsium dapat dimulai walaupun belum diketahui gambaran biokimia mengenai kandungan 25(OH)D dalam serum, tetapi indikasi gejala defisiensi vitamin D dan metabolisme kalsium sudah terlihat. Anjuran tersebut diberikan berdasarkan tingginya resiko defisiensi vitamin D pada populasi tersebut. Yang perlu diperhatikan bahwa bersamaan dengan pemberian vitamin D juga perlu diberikan kalsium, biasanya diberikan dalam sediaan garam kalsium.

Biasanya dosis oral yang direkomendasikan untuk vitamin D adalah 400 – 800 IU/hari. Pada penderita defisiensi D yang parah, dosisnya 1000 sampai 2000 IU/hari dapat diberikan selama 4-6 minggu pertama. Karena vitamin D tertimbun dalam lemak dan dibebaskan sedikit demi sedikit serta waktu paruh biologik dari 25(OH)D adalah 2-3 minggu, maka vitamin D dapat diberikan per oral sekali satu bulan, bahkan sekali setiap 6-12 bulan atau sekali per tahun melalui injeksi. Dosis oral adalah 100.000 IU setiap 6 bulan dapat meningkatkan kadar 25(OH)D dalam serum selama berbulan-bulan.

Respon pemberian vitamin D sangat bergantung pada derajat keparahan penyakit defisiensi vitamin D dan gangguan sekunder dari metabolisme mineral pada tulang. Pada penderita defisiensi vitamin D yang diikuti osteomalacea, respon dari tanda-tanda, gejala, dan parameter laboratorium dapat diamati. Rasa sakit pada tulang dan kelemahan otot dapat cepat mengalami penyembuhan, tanda pseudofraktur terlihat mengalami perbaikan bila diamati dengan sinar-X, serum kalsium, iPTH dan gambaran biokimia dari pemulihan tulang kembali ke arah normal. Pada penderita defisiensi vitamin D ringan respon pemberian lebih cepat. Pada pemberian jangka lama terlihat kepadatan tulang kembali normal dan kejadian patah tulang banyak berkurang. Hasil tersebut dilaporkan berdasar respon sekelompok pasien pada waktu dilakukan percobaan pengobatan, tidak pada pasien perorangan.

### **Penyakit X-link resesif**

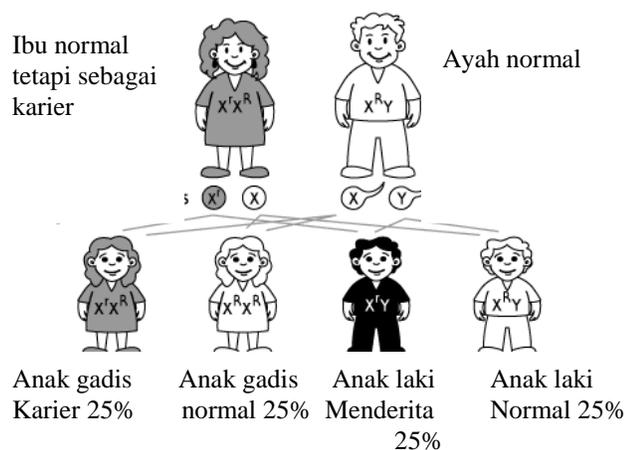
#### **Hemofilia**

Hemofilia adalah penyakit keturunan yang mengakibatkan gejala perdarahan yang terus menerus dalam waktu yang lama, kecuali bila segera diobati. Penderita yang menderita penyakit tersebut perdarahannya lebih cepat daripada normal, karena darah tidak dapat menggumpal

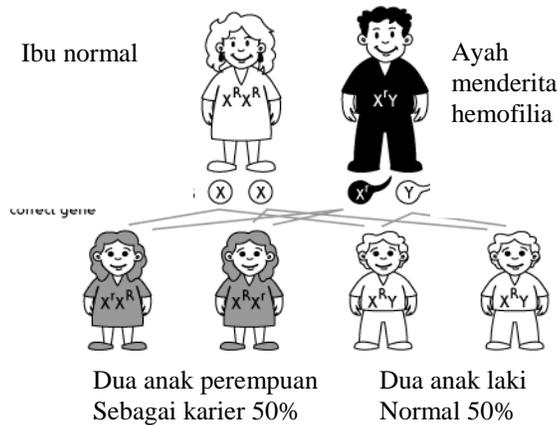
tanpa diberi pengobatan. Yang menjadi masalah adalah bilamana perdarahan terjadinya dibagian dalam tubuh. Perdarahan sering terjadi didalam persendian seperti lutut, pergelangan kaki dan siku. Hal ini mungkin karena terjadi perlukaan, tetapi pada penderita hemofilia yang parah, perdarahan tersebut terjadi secara spontan, perdarahan didalam otot atau organ dalam biasanya jarang terjadi.

### Etiologi

Proses penggumpalan darah adalah proses yang kompleks, ada bermacam faktor yang terlibat dalam proses ini. Semua proses dan faktor yang diproduksi untuk menimbulkan proses penggumpalan darah sangat dipengaruhi oleh faktor yang terdapat didalam gen. Terjadinya perubahan informasi genetik akan menyebabkan terjadi kesalahan dalam proses tersebut (mutasi gen). Ada beberapa gen yang berbeda dapat menyebabkan terjadinya faktor penggumpalan yang berbeda pula, hal tersebut sangat bergantung pada gen yang diturunkan. Hal tersebut juga bergantung pada terjadinya mutasi didalam gen, apakah pada gen resesif atau dominan. Gen untuk kloting/penggumpalan faktor VIII dan IX dibawa oleh kromosom X, tetapi hemofilia A (hilangnya faktor VIII) dan hemofilia B (hilangnya faktor IX), keduanya disebabkan karena mutasi dari kedua gen “X-link” tersebut. Seperti diketahui bahwa wanita mempunyai dua kopi kromosom X (XX), tetapi bilamana terjadi mutasi pada salah satu dari faktor gen kloting, dia masih dapat memproduksi faktor gen kloting yang benar dan memperbaiki kopi dari gen yang mengalami mutasi tersebut. Dari kondisi tersebut maka wanita yang mempunyai gen yang bermutasi pada kromosom X nya tidak menderita penyakit hemofilia A atau B, tetapi dia akan menjadi karier dari penyakit hemofilia. Wanita sebagai pembawa/karier dari penyakit tersebut akan menurunkan penyakit hemofilia kepada anaknya, sehingga wanita tersebut dinamakan pembawa gen hemofilia. Kadang-kadang wanita pembawa gen hemofilia dapat menderita penyakit tersebut, tetapi hal ini sangat jarang terjadi. Pria hanya mempunyai satu kromosom X dan satu kromosom Y (XY), bilamana kromosom X nya mengalami mutasi genetik pada faktor gen kloting maka pria tersebut akan menderita hemofilia, karena kromosom Y nya tidak membawa kopi dari gen yang dapat memperbaiki sel yang mengandung faktor kloting tersebut.



Gambar 7.10. Ibu pembawa faktor gen kloting (r) dan kopi gen yang benar (R) pada kromosom X, sedangkan ayahnya tidak membawa faktor gen kloting, satu anak lakinya akan menderita hemofilia



Gambar 7.11. Bila ayah pembawa gen kloting dan menderita hemofilia (r) pada kromosom X, maka kedua anak perempuannya akan menjadi karier pada kromosom X nya.

Ada empat kemungkinan setiap kehamilan pada bayi yang dikandungnya terhadap kombinasi genetik yang diturunkan dari kedua orang tuanya. Bilamana ibunya sebagai karier dan membawa gen faktor kloting VIII atau IX, ia akan menurunkan satu diantara dua kemungkinan pada anak lakinya yang akan lahir dengan menderita hemofilia, dia juga akan menurunkan satu dari anak perempuannya mengandung gen karier (Gb.7.10). Sedangkan ibu yang tidak mengandung gen karier pada kromosomnya ( $X^R X^R$ ), kawin dengan ayah seorang penderita hemofilia ( $X^r Y$ ) ia akan menurunkan kedua anak perempuannya sebagai pembawa gen karier hemofilia dan kedua anak lakinya normal (Gb 7.11).

#### Gejala

Gejala penyakit hemofilia dibagi menurut defisiensi faktor pembekuan darah yang dialami oleh si penderita:

- Defisiensi faktor VIII: Defisiensi faktor VIII untuk pembekuan darah lazim dinamakan hemofilia A, terjadi pada 80% penderita hemofilia, dan penyakit ini paling sering ditemukan diantara penderita hemofilia. Penderita hemofilia A kurang/tidak punya faktor VIII pembeku darah, hal ini disebabkan adanya defek pada kromosom X, perdarahan yang susah dihentikan karena hal tersebut. Penderita dengan kandungan hanya 1% dari kandungan normal faktor kloting tersebut termasuk penderita berat, kandungan antara 1 sampai 5%, penderita moderat. Dua per tiga dari penderita hemofilia A mempunyai pendertita berat.
- Defisiensi faktor IX: ini juga disebut "Christmas disease" (nama penderita yang ditemukan pertama kali). Penyakit ini lazim disebut hemofilia B, ditemukan pada sekitar 12-15% dari kasus hemofilia. Penyakit ini juga erat hubungannya dengan kromosom X. Gejala dapat ringan, moderat atau berat, tetapi biasanya lebih ringan daripada hemofilia A.
- Defisiensi faktor XI: penyakit ini juga dinamakan hemofilia C, yang merupakan tipe lain dari gangguan sistem pembekuan darah. Kekurangan faktor XI pembeku darah bukanlah diturunkan dari kelainan kromosom X. Artinya problem perdarahan tersebut dapat diturunkan kepada anak mereka baik pria maupun wanita, sedangkan kedua orangtua mungkin sebagai karier. Anak yang diturunkan penderita hemofilia A atau B mungkin cukup kandungan faktor XI pembeku darahnya untuk mencegah perdarahan. Tetapi anak yang mendapatkan keturunan problem pembekuan darah dari kedua orangtuanya hanya mempunyai 1-10% faktor XI, hal inilah yang menyebabkan perdarahan yang parah.

## *Pengobatan*

Pengobatan haemofilia terutama ditujukan untuk memberikan zat pembeku darah yang kurang dalam tubuh, pengobatan ini disebut terapi pengganti/sulih terapi atau “replacement therapy”. Larutan bahan infus yang mengandung faktor kloting VIII (untuk hemofilia A) atau faktor kloting IX (untuk hemofilia B), secara perlahan dimasukkan melalui intra vena. Infus tersebut membantu mengganti faktor pembeku darah yang hilang atau terlalu sedikit (dibawah normal). Faktor kloting (pembeku darah) dapat diperoleh dari darah orang yang sehat yang ditreatmen terlebih dulu untuk menjaga kontaminasi. Bahan lain dapat digunakan juga yaitu konsentrat faktor klot disebut faktor klot rekombinan, bahan ini mudah digunakan dapat disimpan dan dicampur dirumah, pemberiannya hanya memerlukan waktu sekitar 15 menit. Pengobatan replacement therapy ini dapat dilakukan secara reguler untuk mencegah perdarahan disebut pengobatan preventif atau propilaksi, atau pengobatan juga dapat dilakukan untuk menghentikan perdarahan, disebut demand terapi.

Pengobatan dengan replacement terapi ini mempunyai efek samping yaitu:

- Reaksi penolakan terhadap protein faktor kloting yang merupakan reaksi antibodi,
- Timbul penularan infeksi virus bila donor kloting menderita penyakit asal virus
- Terjadi kerusakan persendian, otot atau bagian tubuh bila pemberian tidak segera dilakukan

Antibodi dalam tubuh penderita dapat merusak faktor kloting sebelum faktor klot tersebut bekerja, hal ini merupakan permasalahan serius. Antibodi terhadap faktor kloting disebut inhibitor, sering terjadi pada 20% pada penderita hemofilia A dan 1% pada hemofilia B. Bila terjadi hal seperti itu maka dokter harus memberikan faktor kloting dengan dosis yang lebih besar, atau dengan kloting faktor dari sumber lain, kadang antibodi dapat ditolerir. Beberapa peneliti melaporkan bahwa pemberian dosis tunggal yang lebih besar lebih baik daripada pemberian dosis berulang yang kecil.

Faktor kloting tersebut juga ada kemungkinan membawa virus HIV atau hepatitis, walaupun selama ini belum pernah terjadi penularan virus pada pengobatan replacemen terapi. Untuk mencegah kemungkinan yang akan terjadi maka faktor kloting harus diperlakukan sebagai berikut:

- Melakukan skreening terhadap darah donor
- Dilakukan uji-uji yang memungkinkan terjadi penularan terhadap darah pendonor
- Dilakukan treatmen terhadap darah pendonor seperti dengan detergen dan pemanasan untuk membunuh virus
- Dilakukan vaksinasi hepatitis A dan B terhadap penderita hemofilia

Kerusakan jaringan tubuh yang timbul bila terjadi keterlambatan pemberian faktor kloting adalah:

- Perdarahan didalam persendian, bila hal ini terjadi berkali-kali menyebabkan perubahan pada sendi yang mengakibatkan gangguan pada sendi
- Terjadi pembengkakan disekitar sendi
- Rasa sakit dan kemerahan pada sendi
- Penekanan pada daerah sendi yang akan merusak sendi yang bersangkutan

Pengobatan penderita talasemia secara preventif maupun demand replacemen terapi dapat dilakukakan di rumah. Banyak orang belajar melakukan infus intravena dirumah baik untuk anak mereka maupun untuk dirinya sendiri. Pengobatan cara ini mempunyai beberapa keuntungan:

- Penderita atau anaknya yang menderita dapat cepat melakukan pengobatan bila terjadi perdarahan. Pengobatan lebih dini dapat mengurangi terjadinya komplikasi
- Dapat mengurangi frekuensi berkunjung ke dokter atau tidak memerlukan pertolongan gawat darurat
- Pengobatan dirumah dapat mengurangi biaya pengobatan dan keperluan medis yang kompleks
- Pengobatan dirumah membantu anak menerima pengobatan tersebut dan anak menjadi peduli terhadap kesehatannya.

Pengobatan replacemen terapi dirumah perlu diskusi dengan dokter yang merawatnya. Dokter akan mengajari setiap tahapan cara pengobatan tersebut (di Amerika telah disediakan "hemofilia training centre" untuk belajar mengenai replacement terapi hemofilia di rumah). Vena untuk masuknya obat perlu dilakukan operasi kecil untuk memudahkan memasukkan obat. Alat yang dipasang tersebut harus dijaga kebersihannya karena problem infeksi mudah terjadi melalui alat tersebut, konsultasi ke dokter perlu dilakukan apakah alat tersebut dapat sesuai untuk penderita atau tidak.

Pengobatan dengan cara lain ialah dilakukan dengan pemberian Desmopressin (DDAVP), merupakan bahan hormon yang dibuat untuk pengobatan hemofilia A ringan, tidak dapat digunakan untuk penderita hemofilia A berat ataupun hemofilia B. DDAVP akan menstimulasi penyimpanan faktor VIII dan "Von Willebrand factor" juga meningkatkan kadar protein dalam darah, "Von Willebrand factor" membawa dan mengikat faktor VIII yang dapat bertahan dalam darah dalam waktu yang lebih lama. DDAVP biasanya digunakan melalui injeksi atau semprot hidung (inhalasi), Obat ini biasanya digunakan dalam momen tertentu saja misalnya pada waktu cabut gigi atau sebelum melakukan olahraga supaya dapat mencegah terjadinya perdarahan. Obat lain adalah "antifibrinolytic medicine" (termasuk *tranexamic acid*, *aminocaproic acid*), biasanya digunakan bersama replacemen terapi. Obat tersebut biasanya berbentuk pil yang dapat mencegah faktor klot tidak rusak, dan digunakan pada waktu perbaikan gigi atau perdarahan pada mulut, hidung dan perdarahan usus ringan.

Dari hal tersebut diatas maka pilihan obat yang baik disesuaikan dengan kondisi penderita hemofilia yang bersangkutan yaitu:

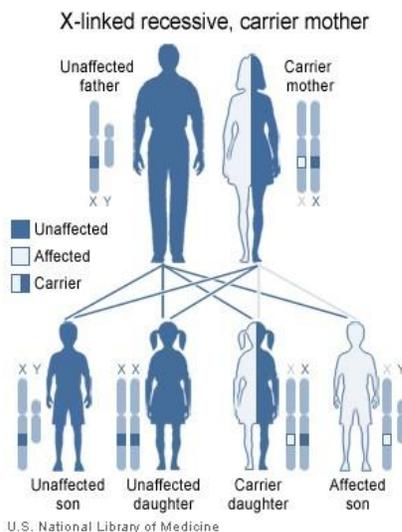
- Haemofilia ringan: Replacemen terapi biasanya tidak diperlukan, tetapi DDAVP kadang perlu diberikan untuk meningkatkan kandungan faktor VIII.
- Haemofila sedang: perlu dilakukan replacemen terapi bila terjadi perdarahan atau mencegah perdarahan bila melakukan pekerjaan yang beresiko terjadi perdarahan. Dokter juga menganjurkan pemberian DDAVP sebelum melakukan pekerjaan yang berisiko terjadi perdarahan tersebut
- Haemofilia yang parah: Perlu diberikan replacemen terapi untuk mencegah perdarahan yang dapat menyebabkan kerusakan permanen pada sendi otot atau jaringan lainnya. Umumnya pengobatan diberikan dua atau tiga kali seminggu. Pengobatan diberikan sejak usia muda sampai sepanjang hidupnya.

-

### Penyakit buta warna

Buta warna adalah suatu kondisi pada seseorang atau individu yang pada penglihatannya mengalami gangguan dalam membedakan warna. Secara alamiah gangguan ini sering terjadi secara diturunkan atau gangguan genetik, tetapi dapat juga terjadi karena gangguan mata, saraf atau gangguan otak yang disebabkan oleh pemaparan bahan kimia. Seorang ahli kimia berkebangsaan Inggris bernama “John Dalton” melaporkan pertama kali dalam publikasi ilmiah pada tahun 1798, setelah melihat kenyataan bahwa dirinya penderita buta warna. Karena hasil publikasi ilmiah tersebut maka kondisi buta warna tersebut dinamakan “Daltonisme”, walaupun buta warna yang dideritanya adalah salah satu tipe buta warna yang disebut “deuteranopia”.

Kebanyakan penderita buta warna dikategorikan sebagai penyakit, tetapi pada suatu kondisi penderita buta warna mempunyai suatu keuntungan. Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa beberapa individu penderita buta warna dapat melihat suatu kamuflase tertentu yang tidak terlihat oleh orang normal. Orang normal, retinanya mengandung dua jenis sel yaitu: sel rod yang aktif pada cahaya yang buram (sinar senja hari), dan sel cone yang aktif pada sinar normal (sinar siang hari). Pada orang normal terdapat tiga jenis sel cone, masing-masing mengandung pigmen yang berbeda. Sel cone akan menjadi aktif bila menyerap sinar. Absorpsi spektrum dari ketiga jenis sel cone berbeda yaitu: 1) sel cone pertama secara maksimal dapat menyerap sinar gelombang pendek, 2) sel cone kedua dapat maksimal menyerap gelombang sinar medium, dan 3) yang ketiga dapat menyerap gelombang sinar panjang. Masing-masing sinar tersebut adalah spektrum sinar warna, kuning-kehijauan dan kuning. Absorpsi spektra dari ketiga sistem tersebut dapat mencakup spektrum yang visibel, sehingga terjadi ketidakakuratan reseptor dalam mengenal warna biru, hijau dan merah, terutama reseptor warna merah mempunyai sensitivitas didalam warna kuning. Sensitivitas normal penglihatan sangat tergantung pada pencampuran warna (overlap) absorpsi spektra dari tiga sistem tersebut yaitu warna yang berbeda dapat dilihat/dikenal bilamana perbedaan tipe sel cone distimulir. Misalnya cahaya warna merah menstimulir tipe cone gelombang panjang lebih banyak daripada lainnya, berkurangnya panjang-gelombang secara otomatis meningkatkan gelombang panjang pada dua cone lainnya, menyebabkan penurunan secara perlahan dalam pencitraan warna. Banyak gen yang terlibat dalam pencitraan warna ini pada kromosom X, sehingga buta warna lebih banyak dijumpai pada pria daripada pada wanita (Gb. 7.12).



Gambar 7.12. Garis keturunan buta warna yang diturunkan secara X-link resesif menunjukkan anak laki menderita (25%), sedangkan anak perempuan sebagai karier (25%).

### *Etiologi*

Buta warna dapat diturunkan secara genetik, tetapi yang paling sering adalah terjadinya mutasi kromosom X yang diturunkan. Hasil penelusuran mapping human genom menunjukkan bahwa buta warna berasal sedikitnya dari 19 kromosom yang berbeda dan dari gen yang berbeda pula. Beberapa kelainan penyakit tersebut adalah sekarang dikenal sebagai penyakit keturunan yang menyebabkan penyakit buta warna yaitu: destropi cone, rod-con destropi, Achromatopsia, blue cone monochromatisme, retinitis pigmentosa (pertama menyerang bagian rod kemudian cone), diabetes, macular degenerasi, retinoblastoma, dan Leber's congenital amaurosis. Buta warna yang diturunkan, terjadi sejak bayi dilahirkan, atau yang paling sering terjadi adalah pada masa kanak-kanak atau pada masa dewasa. Hal tersebut sangat bergantung pada terjadinya mutasi, bisa permanen sejak anak sampai sepanjang kehidupannya, atau menjadi lebih parah. Bila lebih parah dapat terjadi kerusakan retina dan bagian lain dari mata, mengakibatkan kebutaan warna lain atau berlanjut menjadi buta, sering terjadi penderita menjadi buta sama sekali.

Sekitar 5-8 % pria, kurang dari 1 % wanita menderita buta warna, baik salah satu warna, warna kombinasi, atau mutasi menjadi buta warna. Mengapa pria lebih beresiko buta warna daripada wanita, karena pria hanya mempunyai satu kromosom X (XY, dimana kromosom Y lebih pendek daripada kromosom X), wanita mempunyai dua kromosom X (XX). Bila wanita mendapat keturunan kromosom X yang mengalami mutasi (wanita sebagai karier), dia masih mempunyai satu kromosom X yang normal, sehingga dia tidak menderita. Tetapi bila dia menurunkan kromosom X yang bermutasi kepada anak lakinya maka anak tersebut akan menderita buta warna.

### *Gejala*

Pada dasarnya gejala buta warna bergantung pada penyebabnya, penyebab buta warna diklasifikasikan menjadi dua golongan yaitu buta warna perolehan dan buta warna yang diturunkan dari orangtuanya. Ada tiga tipe buta warna yang diturunkan / kongenital yaitu:

- Monochromacy
- Dichromacy
- Anomali trichromacy

**a.** Monochromacy, ada tiga bentuk monochromacy, yaitu:

i) Total monochromacy: ini juga disebut "total color blindness", dengan gejala tidak dapat membedakan warna sama sekali, disebabkan oleh rusak atau absennya cone. Penyakit ini terjadi karena dua atau tiga cone tidak ada pigmen sama sekali, sehingga penglihatan terhadap warna dan sinar berkurang hanya satu dimensi saja.

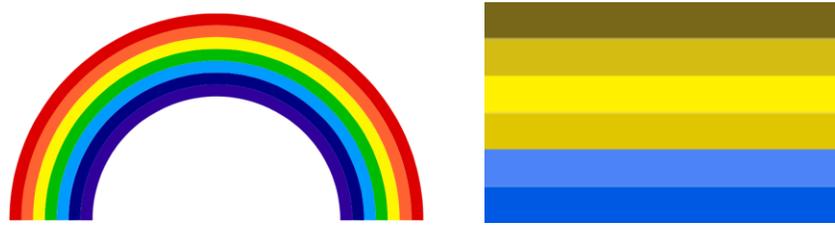
ii) Rod monochromacy ("*achromatopsia*"), buta warna tipe ini jarang terjadi. Buta warna tipe ini terciri dengan gejala ketidak mampuan membedakan semua warna karena tidak berfungsinya cone retina. Gejala lain adalah sensitif terhadap sinar ("*photophobia*"), mata agak melekek kedalam ("*nystagmus*"), dan penglihatannya kurang jelas.

iii) Cone monochromacy: kasus penyakit ini jarang terjadi, buta warna total yang diikuti dengan penglihatan yang relatif normal, "*electoretinogram*", dan "*electrooculogram*".

**b.** Dichromacy: Adalah gangguan pencitraan warna yang bersifat moderat, dimana mekanisme penglihatan terhadap salah satu dari tiga warna dasar tidak berfungsi. Penyakit ini adalah penyakit herediter X-link, berefek terutama pada pria. Dichromacy terjadi bila salah satu dari pigmen cone hilang dan pencitraan warna menjadi hanya dua dimensi.

i) Protanopia: tipe buta warna dari penyakit ini adalah gangguan pencitraan warna untuk melihat warna merah karena hilangnya foto reseptor retina untuk warna merah. Ini adalah bentuk dichromatism

dimana warna merah terlihat gelap. Gangguan penglihatan ini adalah keturunan X-link dan terjadi pada sekitar 1% dari populasi pria.



Gambar 7.13. Penglihatan warna pelangi pada orang normal (kiri), dan penderita protanopia(kanan).

ii) Deuteranopia: Adalah gangguan penglihatan pada warna hijau, dimana fotoreseptor retina untuk warna hijau tidak ada, gangguannya adalah sulit membedakan antara warna merah-hijau. Pada gangguan penglihatan tipe ini hanya ada dua cone pigmen yang dimiliki. Ini juga terjadi pada 1% penderita pria yang mengalami buta warna.



Gambar 6.14. Penglihatan warna pelangi pada orang penderita Deuteranopia

iii) Tritanopia: Adalah gangguan penglihatan yang terjadi karena hanya dua cone pigmen yang ada dan sama sekali tidak punya reseptor retina warna biru.



Gambar 6.15. Penglihatan warna pelangi pada orang penderita tritanopia

c. Anomali trichromacy: Adalah tipe buta warna yang sering dijumpai sebagai tipe yang diturunkan, terjadi bila satu dari pigmen cone rusak pada bagian spektral sensitifitasnya. Akibatnya terjadi gangguan trichromacinya (normalnya ada tiga dimensi warna penglihatan).

i) Protanomali: adalah gangguan buta warna moderat yang terganggu adalah sensitifitas spektrum dari warna merah (mendekat ke spektrum warna hijau). Mengakibatkan berkurangnya kemampuan

membedakan warna merah-hijau. Gangguan ini diturunkan dari orangtuanya (X-link), dan terjadi pada sekitar 1% populasi pria penderita, sering diturunkan dari ibu ke anaknya.

ii) Deuteranomali: Disebabkan oleh perubahan yang sama pada reseptor warna hijau pada retina, yang paling sering adalah pencitraan warna yang lemah, sedikit berefek pada daya penglihatan membedakan warna merah-hijau biasanya terdapat pada populasi sekitar 5% pria.

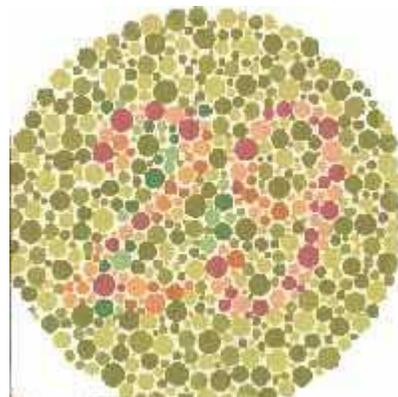
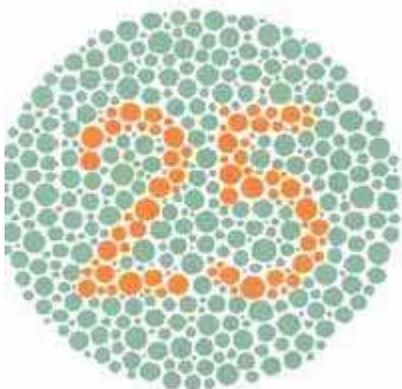
iii) Tritanomali: penyakit ini frekuensi kejadiannya jarang, gejalanya adalah sulit membedakan warna biru-kuning, Beda dengan lainnya penyakit ini tidak diturunkan dari X-link.

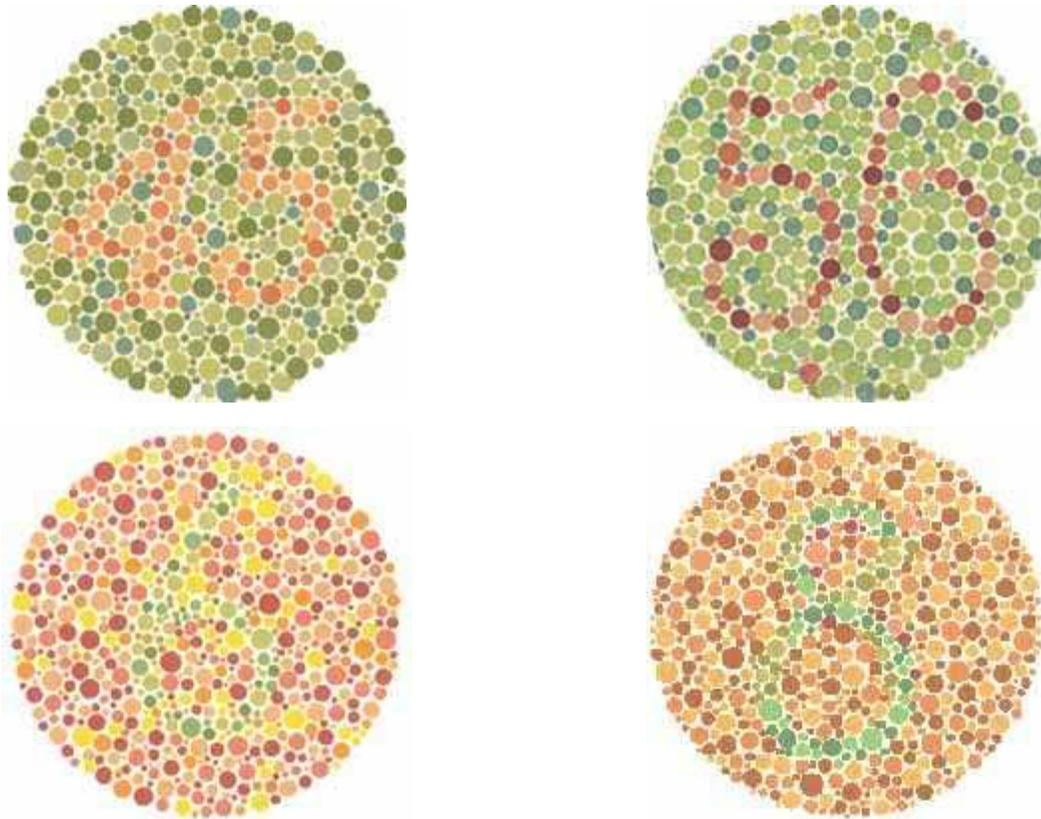
Gejala yang terlihat berdasarkan tanda-tanda klinis, buta warna dibagi menjadi dua bagian yaitu buta warna total dan buta warna sebagian. Buta warna total biasanya jumlah kejadiannya lebih sedikit daripada buta warna sebagian. Ada dua tipe buta warna yang banyak ditemui yaitu: pertama buta warna yang sulit membedakan antara warna merah dan hijau, dan buta warna yang sulit membedakan warna biru dan kuning. Dari klasifikasi buta warna tersebut maka pengelompokan tipe buta warna adalah sebagai berikut:

- a. Buta warna total
- b. buta warna sebagian (partial):
  - i) Warna merah-hijau  
Dichromacy (protanopia, deuteranopia)  
Anomali trichromacy (protanomali, deuteranomali)
  - ii) Warna biru-kuning  
dichromacy (Tritanopia)  
Anomali trichromacy (protanomali dan deuteranomali)

#### *Uji buta warna*

Seseorang yang menderita penyakit buta warna pada awalnya tidak menyadari bahwa dia tidak dapat membedakan warna tertentu. Dalam suatu pekerjaan yang sering melibatkan penentuan warna tertentu, misalnya analis kimia, apoteker, dokter dan sebagainya perlu dilakukan uji mengenai hal tersebut. Salah satu uji buta warna yang paling populer adalah uji Ishihara ("Ishihara test"), yang dimulai sejak tahun 1917 dan dikembangkan sampai sekarang. Pada suatu lempengan yang berisi titik-titik warna secara acak terdapat angka yang tersamar. Pada orang normal angka tersebut dapat dilihat pada angka tertentu atau tidak terlihat angka apapun. Tetapi pada penderita buta warna angka yang terlihat berbeda pada titik-titik tersebut atau tidak terlihat angka sama sekali.

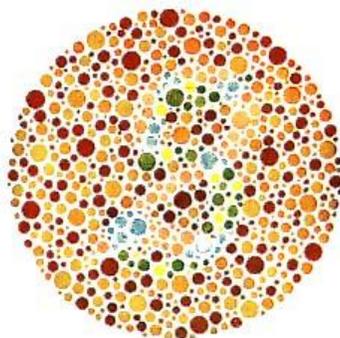




Gambar 7.16. Lempekan kertas uji Ishihara untuk mendiagnosis buta warna

Tabel 7.2. Hasil penglihatan pada gambar 7.16 untuk orang normal dan penderita buta warna pada tes Ishihara

	Penglihatan normal		Buta warna merah-hijau	
	Gambar kiri	Gambar kanan	Gambar kiri	Gambar kanan
Atas	25	29	25	Titik-titik
Tengah	45	56	Titik-titik	56
Bawah	6	8	Titik-titik	Titik-titik



Gambar 7.17. Tes buta warna gambar diatas lebih sederhana: orang normal melihat angka 5 pada titik warna tersebut, sedangkan buta warna merah-hijau (but warna yang sering dijumpai) akan melihat angka 2

### *Pengobatan*

Pada umumnya tidak ada obat untuk penderita buta warna. Tetapi pada perkembangannya ada filter tinta tertentu pada kacamata atau lensa kontak dapat membantu seseorang penderita buta warna sehingga dapat melihat lebih baik. Optometris/ahli mata dapat menyupli lensa kontak yang dapat digunakan pada mata. Dengan menggunakan lensa kontak tersebut seseorang akan dapat lulus uji buta warna, tetapi ini hanya digunakan pada pekerjaan yang praktis dan sederhana saja.

### **Penyakit destropi muskularis/muskuler destropi (“muscular dystrophi”/ MD)**

Penyakit muskuler destropi(MD) adalah penyakit yang diturunkan secara genetik yang ditandai oleh kelemahan secara perlahan pada otot-otot tubuh. Kejadian itu disebabkan oleh kesalahan atau hilangnya informasi genetik yang berfungsi untuk mensintesis protein yang digunakan untuk membentuk dan menjaga kesehatan otot. Seorang anak yang didiagnosis menderita MD, secara perlahan ia akan mengalami penurunan kemampuan untuk mengerjakan sesuatu seperti berjalan, bangun dari duduk, bernafas perlahan, dan menggerakkan tangan. Peningkatan gejala kelemahan otot juga menyebabkan penurunan kesehatan secara menyeluruh. Ada beberapa bentuk penyakit MD yang berpengaruh terhadap kelemahan otot dengan berbagai derajat kelemahannya. Beberapa kasus MD terjadi sejak masih bayi, juga dapat terjadi setelah masa dewasa.

#### *Etiologi*

Jenis penyakit yang paling parah dari MD adalah “Duchenne muscular dystrophy” (DMD), adalah penyakit karena gangguan genetik X-link resesif. Penyakit terjadi bila ayah sebagai penderita dan ibu sebagai karier. Penyakit terjadi karena terjadi mutasi dari gen DMD yang berlokasi pada kromosom X (Xp21). Gen DMD terkode untuk protein dystrophin, dimana dystrophin adalah struktur protein yang penting pada jaringan otot. Dystrophin merupakan komponen untuk stabilitas “dystroglican complex” (DGC), yang berlokasi pada membran sel.

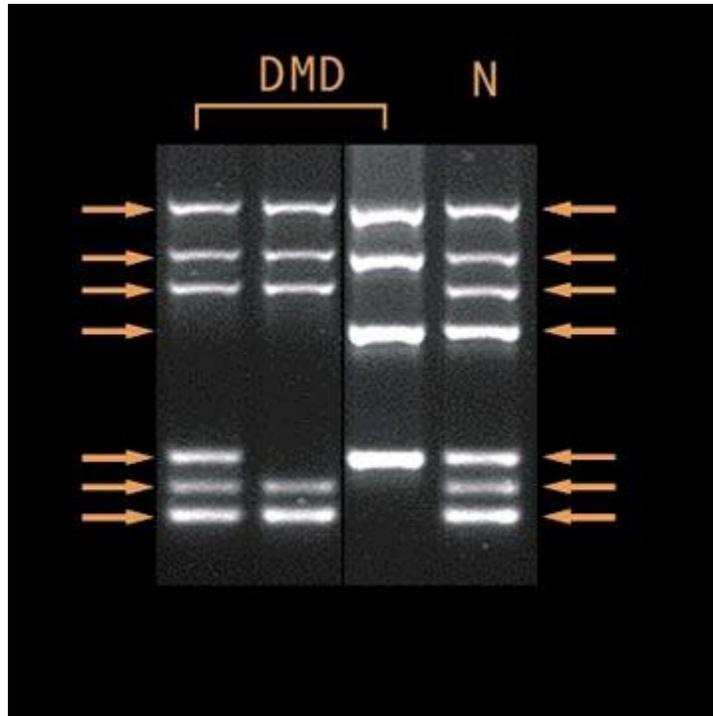
#### *Diagnosis dan gejala*

Kebanyakan anak penderita MD dimulai dengan kondisi normal, yang kemudian mulai menunjukkan gejala kelemahan otot beberapa tahun kemudian. Berjalan tidak stabil, tertatih-tatih, sulit berjalan menaiki tangga, sulit untuk menapakkan kaki. Anak sulit untuk bangkit dari duduk, biasanya memerlukan telapak tangan menapak terlebih dulu untuk bisa bangkit dari duduk. Ada sekurangnya lima bentuk penyakit MD yaitu: *Duchenne muscular dystrophy*, *Becker muscular dystrophy*, *Myotonic dystrophy*, *Limb-girdle muscular dystrophy*, dan *Facioscapulohumeral muscular dystrophy*.

#### i) Duchenne muscular dystrophy(DMD):

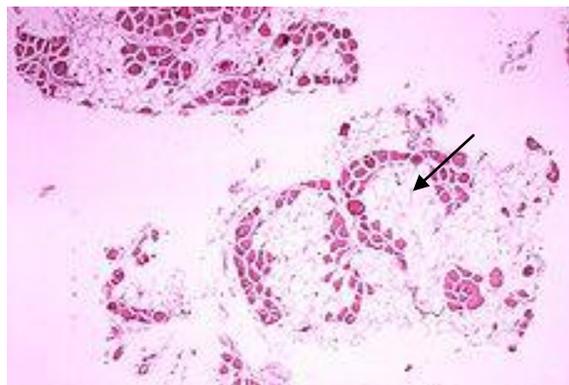
Penyakit ini paling sering dijumpai diantara MD tipe lainnya, dan kondisinya paling parah diantara tipe MD lainnya. Penyakit ini ditemukan sekitar satu diantara 3500 anak laki, sedangkan wanita sebagai pembawa gen (karier) tidak menderita penyakit. Kasus terjadi, biasanya terlihat pada umur sekitar 5 tahun, otot pinggang melalui melemah. Pada kebanyakan anak yang mengalami penderitaan ini terpaksa menggunakan kursi roda pada umur sekitar 12 tahun. Kelemahan otot kemudian berlanjut pada otot bahu, otot bagian belakang, lengan dan kaki. Kadang otot pernafasan juga mengalami gangguan sehingga penderita perlu dibantu dengan ventialor, anak yang menderita DMD dapat hidup sampai umur 20 tahun.

Penyakit DMD merupakan penyakit genetik yang relatif jarang, sehingga kadang seseorang tidak melakukan uji secara rutin apakah dia sebagai pembawa atau tidak. Dokter dapat menelusuri resiko diantara keluarga untuk mendiagnosis apakah ada diantara mereka membawa gen tersebut (Gb. 7.18).



Gambar 7.18. Analisis DNA yang menunjukkan penyakit DMD, setiap lajur menunjukkan DNA individu yang berbeda, terlihat beberapa pita hilang pada penderita DMD.

Anak yang menderita DMD sering mengalami pembesaran otot bagian belakang kaki dibawah lutut (calf pseudohypertrophy), dimana jaringan ototnya rusak dan diganti dengan jaringan lemak(gb. 7.19).



Gambar 7.19. Histopatologi otot penderita yang meninggal karena DMD, terlihat jaringan otot diganti oleh jaringan lemak (panah)

Diagnosis juga dapat dilakukan dengan tes darah untuk melihat kandungan “serum creatinin kinase”, merupakan enzim yang terbebaskan dalam sirkulasi darah bila serabut otot mengalami kerusakan. Kenaikan enzim tersebut dalam darah menandakan adanya kerusakan otot. Uji darah juga diperlukan untuk melihat adanya dystrophin, kandungan yang abnormal menandakan adanya kerusakan otot, karena dystrophin adalah protein yang penting untuk menjaga keutuhan otot, tanpa dystrophin otot akan mengalami kerusakan.

ii) Becker muscular dystrophy(BMD)

Penyakit mirip DMD hanya frekuensinya jarang terjadi yaitu 1 diantara 30.000 anak laki, disamping itu jalannya penyakit agak lebih lambat daripada DMD. BMD juga disebabkan oleh kurangnya produksi dystrophin. Gejala mulai terlihat pada umur sekitar belasan tahun, dan kemudian berlanjut seperti pada DMD. Kelemahan otot dimulai pada otot pinggang, kemudian menjalar ke otot bahu dan otot punggung. Kebanyakan anak penderita BMD dapat hidup normal, aktivitas kehidupan normal tanpa bantuan kursi roda.

iii) Myotonic dystrophia

Penyakit ini juga disebut “Steinert’s disease”, banyak terjadi pada pria dewasa, walaupun setengah dari kasus yang timbul terdiagnosis pada anak perempuan dibawah umur 20 tahun(Gb.7.20). Penyakit ini disebabkan sebagian jumlah TNR gen terlihat lebih besar dari normal. Gejala dapat timbul pada saat kapanpun sepanjang hidup penderita. Gejala utama adalah kelemahan otot, myotonia (problem terjadi pada otot untuk relaksasi setelah terjadi kontraksi), dan otot mengalami pengkerutan setiap waktu. Anak penderita myotonic dystrophy akan menderita katarak mata dan gangguan jantung.



Gambar 7.20. Bayi dan anak perempuan penderita myotonik dystrofia

iv) Limb-girdle muscular dystrophy

penyakit ini dapat menyerang anak laki maupun perempuan dengan kemungkinan yang sama. Gejala biasanya dimulai dari anak berumur sekitar 8 sampai 15 tahun. Penyakit berjaln lambat, berpengaruh pada otot pinggang, bahu dan otot punggung. Keparahan penyakit kelemahan otot ini sangat bervariasi, beberapa anak hanya kelemahan otot ringan, tetapi yang lain dapat menderita lebih berat bahkan tidak mampu untuk berjalan sehingga perlu menggunakan kursi roda.

v) Facioscapulohumeral muscular dystrophy

Penyakit ini juga menyerang anak laki dan perempuan, dan gejalanya pertama terlihat pada umur belasan tahun, dan cenderung penyakitnya berjalan perlahan. Kelemahan otot mulai berkembang dari otot muka, menyebabkan anak sulit dapat memejamkan mata, menggerakkan bibir, atau mengeluarkan nafas dari mulut. Otot bahu dan otot punggung secara perlahan menjadi lemah, dan anak mengalami kesulitan dalam mengangkat sesuatu atau mengusapkan tangan keatas kepala. Secara perlahan otot kaki dan otot pinggang juga hilang kekuatannya.

## **Kelainan kromosom Y**

Kelainan kromosom Y ada dua tipe yaitu kelainan yang lebih sering dijumpai dan yang jarang dijumpai. Yang sering dijumpai adalah individu masih mempunyai kromosom Y tapi tidak berfungsi sehingga individu tersebut berpenampilan seperti wanita (female phenotype), waktu lahir anak tersebut alat kelaminnya seperti wanita. Kekurangan kromosom X menyebabkan terjadinya infertilitas, dimana individu berpenampilan setengah-setengah tidak pria dan tidak juga wanita. Penyebab dapat disebabkan karena tidak sempurnanya pembentukan kromosom Y, yang paling sering adalah kariotipe 46X, plus serpihan dari fragmen Y. Akibatnya adalah terjadinya hambatan perkembangan testis, kondisi tersebut bayi dapat terlihat jelas kelamin jantan baik internal atau eksternal, ataupun kadang penampilan genitalnya tidak jelas.