

Sindroma Penyakit Genetis yang Menyangkut Kelainan Mata

Oleh: Hartono dan R. Sarodja

Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta.

ABSTRACT

Hartono and R. Sarodja — *Genetic syndromes associated with ocular anomalies*

A syndrome is defined as the concurrence or running together of constant patterns of abnormal signs or symptoms. Syndromes can be either genetic or non-genetic in origins.

Genetic diseases consist of genic diseases, chromosomal diseases and embryopathies. Genetic syndromes also consist of genic disease syndromes, chromosomal disease syndromes and embryopathic syndromes.

Syndromes of genic diseases are caused by pleiotropic mutation of the genes which give rise to multiple (pleiotropic) effects. Syndromes of chromosomal diseases are caused by chromosomal derangement either by the abnormalities of their structure or their number.

There are many genetic syndromes associated with ocular anomalies. Geeraets has collected 436 ocular syndromes either genetic and non-genetic in origins, and 49 of 135 recognizable human malformations collected by Smith are also associated with ocular defects. Some important chromosomal syndromes such as trisomy 21, Patau, Edward, and *cri-du-chat* syndromes are also associated with ocular anomalies.

Key Words: genetic diseases — pleiotropic effects — ocular anomalies — chromosomal syndromes — embryopathies

PENGANTAR

Istilah sindroma telah dipakai sejak tahun 1541 di dalam buku Galen yang diterjemahkan ke dalam bahasa Inggris. Definisi sindroma masih belum jelas dan beraneka ragam. Biasanya sindroma didefinisikan sebagai terjadinya secara bersama-sama pola gejala-gejala atau tanda-tanda abnormal yang menetap (Durham, 1966).

Pada saat ini pengertian sindroma serta peranannya di dalam ilmu kedokteran makin bertambah penting, baik yang menyangkut sindroma untuk penyakit nongenetis maupun penyakit genetis. Di dalam tulisan ini hanya akan dibicarakan serba sedikit mengenai sindroma penyakit genetis, baik penyakit genik maupun kromosomik yang ada hubungannya dengan kelainan mata.

Emery (1975) membagi penyakit atau kelainan menjadi penyakit yang benar-benar bersumber pada lingkungan, penyakit yang benar-benar bersumber pada faktor genetik, dan penyakit yang bersumber pada campuran antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Mengenai penyakit genetik sendiri, Lamy (1975) membaginya menjadi penyakit genik, penyakit kromosomik dan embriopati. Selanjutnya Robert dan Plauchu (1977) membagi penyakit genik atau genopati menjadi genopati malformatif, genopati tisuular, dan genopati molekular berdasarkan pengaruh gena mutan.

EFEK MUTASI GENA

Mutasi gena dapat bersifat dominan dan resesif terhadap gena normal, sedangkan gena-gena sendiri bisa berada pada autosom atau kromosom kelamin (kromosom X atau Y). Gena mutan ini akan menyebabkan penyakit genik. Satu penyakit genik dapat disebabkan oleh satu gena mutan (penyakit dominan autosomal, terangkai-X pada laki-laki dan terangkai-Y pada laki-laki), sepasang gena mutan (resesif autosomal, resesif terangkai-X pada wanita), atau oleh beberapa gena mutan yang mungkin terletak pada beberapa kromosom (penyakit poligenik), bahkan kerja sama antara beberapa gena bersama lingkungan (penyakit polifaktorial) (Emery, 1975; Lamy, 1975).

Di samping itu satu gena dapat pula menyebabkan berbagai kelainan yang terjadi secara bersama-sama (kelainan multipel). Satu gena mutan yang menyebabkan efek multipel ini disebut gena pleiotropik. Efek multipel (ganda) inilah yang menyebabkan timbulnya sindroma penyakit genik.

Di samping karena mutan, sindroma-sindroma penyakit juga dapat disebabkan oleh kelainan kromosom, penyakit infeksi, atau lain-lain.

Sindroma-sindroma genik pewarisannya tergantung dari sifat mutasi gena pleiotropik, penyebabnya (dominan atau resesif) dan letak gena mutan pleiotropik (pada autosom atau kromosom kelamin). Dengan demikian pewarisannya bisa autosomal dominan, autosomal resesif, terangkai-X dominan, terangkai-X resesif atau terangkai-Y.

Sebagai contoh mengenai efek pleiotropik adalah anemia sel sabit (Emery, 1975). Penyakit ini akibat bentuk-bentuk molekul hemoglobin yang abnormal. Kecuali terjadi anemia juga terjadi kompleks gejala lain, yaitu sakit perut dan anggota badan, rematisma, gejala serebral, kegagalan jantung, kegagalan ginjal, pneumonia, kelelahan dan kelemahan. Menurut Market dan Ursprung (1974) banyak kompleks sindroma dapat dilacak kembali dan berasal dari kejadian-kejadian yang sederhana yang lebih dekat dengan fungsi primer gena.

SINDROMA PENYAKIT GENIK DAN KELAINAN MATA

Banyak sindroma malformatif ditandai oleh kelainan mata. Dengan demikian kelainan mata mungkin merupakan bagian dari suatu sindroma yang perlu diketahui untuk mendapat diagnosis yang tepat, sehingga dapat dilakukan penanganan yang memadai. Di samping itu karena kelainan mata dalam hal ini hanyalah merupakan bagian dari suatu sindroma, maka penanganan penderita haruslah secara terpadu.

Terlibatnya mata dalam suatu sindroma juga dapat diterangkan lewat pengertian induksi embrional dalam pembentukan bola mata beserta aparatusnya. Induksi embrional adalah suatu fenomena dengan satu jaringan memberi pengaruh yang menentukan terhadap diferensiasi jaringan yang lain. Sebagai contoh yang sering adalah kemampuan vesicula optica untuk menginduksi ektoderm guna membentuk lensa mata. Dengan demikian pembentukan lensa mata harus didahului oleh pembentukan vesicula optica. Rupanya induktornya adalah suatu nukleoprotein yang dibebaskan oleh vesicula optica (Emery, 1975).

Dalam contoh di atas induksi terjadi antara jaringan yang letaknya berdekatan. Induksi juga terjadi antara berbagai jaringan atau organ yang letaknya berjauhan. Dengan demikian kalau terjadi gangguan induksi, maka beberapa jaringan atau organ akan mengalami anomali dan anomali multipel ini dikenal sebagai sindroma.

Geeraets (1976) telah mengumpulkan 436 sindroma penyakit yang juga disertai kelainan mata. Sindroma-sindroma tadi dapat disebabkan oleh penyakit genetik (genik, kromosomik, dan embriopati) maupun penyakit nongenetik. Sindroma-sindroma tadi dapat dibagi berdasarkan manifestasi okular, yaitu yang menyangkut kelainan:

1. segmen depan bola mata,
2. fundus oculi,
3. tekanan bola mata,
4. apparatus lacrimalis,
5. kelopak mata,
6. gerakan bola mata,
7. lekuk mata,
8. ketajaman visus, dan
9. lapang pandang atau yojana penglihatan.

Smith (1974) dalam bukunya mengumpulkan sindroma-sindroma yang sering didapat di dalam praktek sebanyak 135 sindroma dan 40 di antaranya mempunyai tanda utama yang menyangkut kelainan mata. Kelainan mata yang didapat bisa berupa:

1. hipertelorisme,
2. celah palpebra yang pendek,
3. epicanthus internus,
4. celah mata yang miring,
5. lekuk mata yang dangkal,
6. nistagmus,
7. miopi,
8. sklera biru,
9. mikroftalmus,
10. glaukoma,
11. keratokonus dan mikrokornea,
12. kekeruhan kornea,
13. katarakta lensa mata,
14. luksasi lensa, dan
15. pigmentasi retina.

SINDROMA PENYAKIT KROMOSOM DAN KELAINAN MATA

Sitogenetika manusia, yaitu ilmu yang mempelajari kromosom manusia, adalah ilmu yang sangat muda. Pada tahun 1956, Tjio dan Levan menunjukkan, bahwa inti setiap sel manusia mengandung 46 kromosom dan bukan 48 kromosom seperti yang diduga semula. Pada tahun 1959 Lejeune, Gautier dan Turpin telah mendeteksi penyakit kromosom yang pertama kali, yaitu mongolisma yang ternyata merupakan trisomi 21. Sejak itu banyak kelainan kromosom yang lain yang ada hubungannya dengan sindroma-sindroma malformatif yang sebelumnya tidak diketahui penyebabnya telah ditemukan (Giraud & Mattei, 1977).

Sindroma penyakit kromosom disebabkan oleh adanya kelainan kromosom, baik kelainan struktur (delesi, kromosom cincin, inversi, isokromosom, translokasi, dan endoreduplikasi selektif) maupun kelainan jumlah (trisomi, monosomi, poliploidi, mosaik dan kimer).

Beberapa sindroma penyakit kromosom yang terkenal yang dideteksi setelah trisomi 21 adalah:

1. sindroma Patau atau trisomi 13 yang ditemukan oleh Patau tahun 1960,
2. sindroma Edward atau trisomi 18 yang ditemukan oleh Edward tahun 1960,
3. sindroma *C cri-du-chat* atau delesi lengan p pada kromosom nomor 5 yang ditemukan oleh Lejeune *et al.* tahun 1963 (Ford, 1973).

DeGrouchy dan Turleau (1977) telah mengumpulkan sindroma-sindroma yang disebabkan oleh kelainan kromosom. Mereka telah mengumpulkan 43 sindroma kelainan autosom dan 12 sindroma kelainan kromosom kelamin. Untuk menegakkan setiap sindroma, mereka mengumpulkan paling sedikit 3 individu dengan kelainan kromosom yang sama, kemudian dicari gejala-gejala yang umum terjadi. Untuk sindroma tertentu memang sulit untuk menetapkan gejala apa yang merupakan gejala pokok suatu sindroma, meskipun ada yang mudah, misalnya trisomi 21 dan sindroma *cri-du-chat*.

Karena kelainan kecil pada satu kromosom, baik itu penambahan material atau pengurangan material kromosom, sebenarnya telah menyangkut penambahan atau pengurangan gena yang banyak jumlahnya, maka kelainan kecil kromosom menimbulkan sindroma malformatif yang berat.

Banyak kelainan kromosom yang disertai oleh kelainan pada mata. Kelainan autosomal yang berhubungan dengan sindroma klinik yang sudah dikenal adalah beberapa macam trisomi baik komplit (trisomi 21, trisomi 13, trisomi 18 dan trisomi 22) maupun parsial (trisomi 4p, trisomi 9p) dan monosomi parsial (4p-, 5p-, 18p-, 21q-, dan 22q-). Dari semua sindroma ini hampir seluruhnya disertai kelainan mata (Emery, 1975). Di antara sindroma tadi yang khas adalah trisomi 21 atau sindroma Down, trisomi 13 atau sindroma Patau, trisomi 18 atau sindroma Edward, dan monosomi 5p- atau sindroma *cri-du-chat* dengan kelainan mata seperti di bawah ini (DeGrouchy & Turleau, 1977).

Sindroma trisomi 21 mempunyai kelainan mata yang berupa:

1. celah mata miring ke lateral atas,
2. epicanthus medialis,
3. bulu mata jarang-jarang dan pendek-pendek,
4. sering mengalami blefaritis,
5. adanya bercak Brushfield pada iris, dan
6. kadang-kadang strabismus.

Kelainan mata pada sindroma trisomi 13 lebih berat, yaitu berupa mikroftalmus sampai anoftalmus atau sikloopia.

Pada sindroma trisomi 18 kelainan mata berupa:

1. celah mata horizontal,
2. celah mata yang pendek,
3. epikantus bilateral,
4. hipoplasi lekuk mata,
5. kekeruhan kornea, dan
6. mikroftalmus.

Untuk sindroma *cri-du-chat*, kelainan mata berupa:

1. hipertelorisme,
2. celah mata miring ke lateral,
3. epikantus bilateral, dan
4. strabismus divergen.

RINGKASAN

Sindroma adalah terjadinya secara bersama-sama pola gejala-gejala atau tanda-tanda abnormal yang menetap. Sindroma dapat merupakan bagian dari penyakit genetik maupun nongenetik. Seperti penyakit genetik pada umumnya, sindroma genetik menyangkut sindroma penyakit genik, sindroma penyakit kromosomik, dan sindroma embriopati.

Sindroma penyakit genik disebabkan oleh adanya mutasi gena pleiotropik, yaitu mutasi gena yang menyebabkan pengaruh ganda. Sindroma penyakit kromosomik disebabkan oleh kromosom atau kelainan kromosom, baik kelainan struktur maupun kelainan jumlah kromosom.

Banyak sindroma genetik yang disertai kelainan mata. Geeraets telah mengumpulkan 436 sindroma okular baik yang bersifat genetik maupun yang nongenetik. Smith telah menggambarkan sindroma malformasi pada manusia yang sering dikenal dan dari 135 sindroma yang dilukiskan 49 di antaranya merupakan sindroma malformasi yang disertai kelainan mata. Beberapa sindroma kromosomik yang penting, misalnya sindroma trisomi 21, sindroma Patau, sindroma Edward dan sindroma *cri-du-chat*, juga disertai kelainan mata.

KEPUSTAKAAN

- DeGrouchy, J., & Turleau, C. 1977 *Atlas des Maladies Chromosomiques*, 2^e ed. Expansion Scientifique Française, Paris.
- Durhan, R. H. 1966 *Encyclopedia of Medical Syndrome*. A Hoeber-Harper International Reprint, New York.
- Emery, A. E. H. 1975 *Elements of Medical Genetics*, 4th ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh.
- Ford, E. H. R. 1973 *Human Chromosomes*. Academic Press, London.
- Geeraets, W. J. 1976 *Ocular Syndromes*, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Giraud, F., & Mattei, J. F. 1977 Cytogénétique clinique, *dalam* R. Debré & P. Royer (eds): *Collection Pédiatrie*, pp. 78-99. Flammarion Médecine Sciences, Paris.
- Lamy, M. 1975 *Génétique Médicale*, 2^e ed. Masson & Cie Éditeurs, Paris.
- Market, C. L., & Ursprung, H. 1974 *Developmental Genetics*. Prentice-Hall of India Private Ltd., New Delhi.
- Robert, J. M., & Plauchu, H. 1977 Génétique, *dalam* R. Debré & P. Royer (eds): *Collection Pédiatrie*, pp. 29-37. Flammarion Médecine Sciences, Paris.
- Smith, D. W. 1974 *Types Réconnaissables de Malformation Humaines*. Masson & Cie Éditeurs, Paris.

Pertemuan Ilmiah

1. Festive Scientific Congress, Association of Czechoslovak Medical Societies to commemorate the 200th birth anniversary of Jan Evangelista Purkyně
Prague, Czechoslovakia 10–12 November 1987
 2. Third IPPNW European Regional Symposium: Peace in Europe — Future of Humankind
Prague, Czechoslovakia 13–15 November 1987
 3. Seventh Asian-Australasian Congress of Neurological Surgery: The Practice, The Profession, The Future
Brisbane, Australia 4–9 October 1987
 4. Second International Conference on Emergency Medicine
Brisbane, Australia 24–28 October 1988
-