

Cacat Mental pada Penyakit Kromosom¹⁾

Oleh: Hartono

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

ABSTRACT

Hartono — *Mental defects in chromosomal diseases*

Genetic diseases are divided into genic diseases, chromosomal diseases and embryopathies. There are 23 pairs of chromosomes in each human somatic cell. According to their shape and the location of their centromer, chromosomes are classified into 8 groups, namely group A, B, C, D, E, F and G.

Chromosomal diseases are caused by either numerical or structural derangements of chromosomes. Chromosomal diseases cause metabolic disorders during conception until post-natal period. The degree of physical as well as mental disorders depend on the degree of lack or surplus of chromosomal materials. Chromosomal diseases may be lethal, *i. e.* they can cause spontaneous abortion as well as fetal and neonatal death. Some chromosomal diseases and their IQ scores will be presented here. Special attention will be given to trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, XXX syndrome and XYY syndrome.

Key Words: mental defect — chromosomal disease — chromosome classification — IQ score — embryopathies

PENGANTAR

Penyakit genetik dapat dibagi menjadi penyakit genik (genopati), penyakit kromosomik dan embriopati (Lamy, 1975). Satu di antara 200 neonatus menderita kelainan kromosom, baik kelainan jumlah maupun struktur (Lamy, 1975).

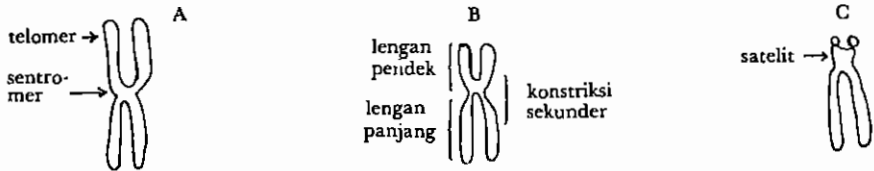
Di antara pria, 0,28% mengalami kelainan gonosomi (kromosom kelamin, yang separonya adalah karena kelebihan kromosom X, sedang separonya lagi karena kelebihan kromosom Y. Di antara wanita, 0,11% mengalami kelainan kromosom kelamin yang berupa kelebihan kromosom X. Kelainan autosom (bukan kromosom kelamin) kira-kira terdapat pada 0,12% neonatus dan terutama berupa kelebihan kromosom nomor 21 atau sindroma Down (Giraud dan Mattei, 1977).

Adanya kelainan kromosom baik berupa penambahan atau pengurangan jumlah material kromosom akan menyebabkan penambahan atau pengurangan aktivitas gena, sehingga akan mengganggu metabolisme atau proses-proses biokimiawi di dalam tubuh sejak dari konsepsi sampai periode post-natal. Gangguan metabolisme tadi akan menyebabkan baik gangguan fisik maupun mental.

1) Dikemukakan pada Seminar Retardasi Mental pada tanggal 25 Februari 1984, di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

KROMOSOM

Kromosom tersusun atas gena-gena (DNA), RNA dan protein, dan terdapat di dalam inti sel. Pada sel dalam keadaan interfase kromosom tadi memanjang dan membentuk benang-benang kromatin. Pada sel somatik manusia terdapat 23 pasang kromosom, yaitu 22 pasang autosom dan sepasang kromosom kelamin, yaitu kromosom XX pada wanita dan XY pada pria. Kromosom dapat dilihat pada sel metafase, karena pada saat itu kromatin memendek dan membentuk kromosom yang terdiri dari dua kromatid yang siap membelah. Dengan teknik sitogenetika kromosom-kromosom dapat diidentifikasi. Kromosom yang ukurannya terbesar disebut kromosom nomor 1, sedangkan yang terkecil adalah kromosom nomor 21 dan 22 serta kromosom Y. Gambaran kromosom disebut kariotipe. Gambaran skematis berbagai kromosom dapat dilihat pada GAMBAR 1.



GAMBAR 1. — Gambaran kromosom pada stadium metafase.

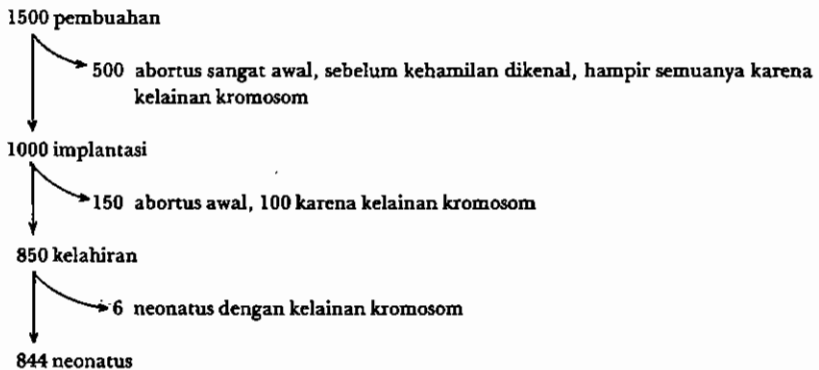
- A. kromosom mediosentrik (metasentrik)
- B. kromosom submediosentrik (submetasentrik)
- C. kromosom akrosentrik

Menurut besarnya kromosom dan letaknya sentromer, kromosom digolongkan ke dalam 8 golongan, yaitu:

- Golongan A terdiri dari kromosom nomor 1, 2 dan 3.
- Golongan B terdiri dari kromosom nomor 4 dan 5.
- Golongan C terdiri dari kromosom nomor 6 — 12 dan kromosom X.
- Golongan D terdiri dari kromosom nomor 13, 14 dan 15.
- Golongan E terdiri dari kromosom nomor 16, 17 dan 18.
- Golongan F terdiri dari kromosom nomor 19 dan 20.
- Golongan G terdiri dari kromosom nomor 21, 22 dan kromosom Y.

KELAINAN KROMOSOM

Karena setiap kromosom tersusun dari gena-gena dan besarnya kromosom berbeda-beda, maka kandungan gena untuk setiap kromosom juga berbeda-beda. Kromosom yang paling besar mengandung gena paling sedikit. Dengan demikian kelainan yang menyangkut penambahan kromosom atau pengurangan jumlah kromosom besar akan mempunyai pengaruh yang lebih buruk dibandingkan dengan penambahan atau pengurangan jumlah kromosom kecil. Kadang-kadang penambahan atau pengurangan jumlah kromosom besar bersifat letal, artinya akan menyebabkan kematian hasil konsepsi, sehingga terjadi abortus spontan atau kematian janin dan neonatus. Ilustrasi besarnya kelainan kromosom sejak dari konsepsi sampai bayi lahir adalah sebagai berikut.



GAMBAR 2. — Jumlah kelainan kromosom sejak dari konsepsi sampai kelahiran neonatus

Kelainan kromosom secara garis besar dapat dibagi menjadi (Giraud dan Mattei, 1977):

- I. Kelainan jumlah kromosom:
 - a. Trisomi, baik komplet maupun parsial,
 - b. Monosomi, baik komplet maupun parsial,
 - c. Triploidi, tetraploidi dll,
 - d. Mosaik dan kimer.
- II. Kelainan struktur kromosom:
 - a. Delesi, hilangnya segmen kromosom,
 - b. Kromosom berbentuk cincin,
 - c. Inversi,
 - d. Isokromosom,
 - e. Translokasi,
 - f. Endoreduplikasi selektif.

Untuk menerangkan susunan kromosom yang mengalami kelainan pada penyakit kromosom tadi ada cara penulisan khusus berdasar tata nama terbaru menurut Konperensi Paris tahun 1971.

PENYAKIT KROMOSOM DAN CACAT MENTAL

Otak merupakan indikator yang paling peka untuk menilai adanya gangguan perkembangan yang terjadi pada kehidupan embrional maupun kehidupan fetal. Kelambatan di dalam perbanyakan atau pertumbuhan sekelompok sel pada susunan saraf pusat telah cukup untuk menyebabkan kelainan mental (Ford, 1973). Salah satu penyebab gangguan tadi adalah kelainan kromosom.

Berat ringannya kelainan kromosom, yaitu besar kecilnya penambahan atau pengurangan material genetik yang aktif, akan menentukan berat ringannya gangguan metabolisme sel sejak dari konsepsi sampai periode post-natal. Dengan demikian mungkin kelainan kromosom tadi akan menyebabkan abortus, lahir mati, atau lahir hidup dengan kelainan fisik dan mental.

alam *Atlas des maladies chromosomiques* (de Grouchy dan Turleau, hampir pada semua penyakit kromosom yang dilukiskan, selain terjadi kelainan fisik, juga terjadi kelainan mental; bahkan banyak penyakit yang belum ditemukan, misalnya trisomi kromosom nomor 1 penuh atau monosomi kromosom nomor 1 penuh. Ini mungkin karena kelainan kromosom yang demikian ini letal, sehingga hasil konsepsi berakhir dengan abortus spontan yang sangat awal. Demikian pula untuk trisomi dan monosomi penuh untuk kromosom-kromosom yang lain, kecuali kromosom nomor 13, 18 dan 21 serta sindroma XXX, XO, XYY dan sindroma kelainan kromosom kelamin yang lain; bahkan juga ada penderita beberapa penyakit kromosom yang mampu hidup, tetapi begitu berat kelainannya, sehingga penelitian IQ-nya sulit atau bahkan tidak dapat dilakukan, karena penderita meninggal pada umur beberapa hari atau beberapa bulan.

Sebagai gambaran cacat mental pada penyakit kromosom di sini akan disajikan beberapa sindroma penyakit kromosom yang diambil sebagian dari buku de Grouchy dan Turleau (1977), yang dapat dilihat pada tabel. Selanjutnya juga akan digambarkan secara ringkas beberapa sindroma yang sering terjadi di dalam klinik.

TABEL 1.— Cacat mental pada penyakit kromosom (dikumpulkan dan diambil sebagian dari de Grouchy dan Turleau, 1977).

Kromosom Nomor	Kelainan Kromosom	Besarnya IQ/Cacat Mental/Keterangan
1	bentuk cincin	sedang
3	trisomi 3p	IQ = 47
4	monosomi 4p	sangat berat, IQ @ 20
	trisomi 4q	berat, IQ @ 50
5	monosomi 5p	sangat berat, IQ @ 20
	(sindroma <i>cri du chat</i>)	
	trisomi 5p	IQ = 20—80
6	trisomi 6p	sedang
7	trisomi 7q	berat
8	trisomi komplet	IQ = 50—80
	trisomi 8p	IQ = 30—60
9	trisomi 9p	IQ kira-kira 55
	trisomi 9q	sedang
	monosomi 9p	IQ = 30—60
10	trisomi 10p	IQ = 20
	trisomi 10q	IQ = kira-kira 70
	monosomi 10p	IQ = 33—47
11	trisomi 11q	IQ = 20
	monosomi 11q	sulit dinilai
12	trisomi 12p	ensefalopati berat
	monosomi 12p	IQ = 50
13	trisomi komplet	sulit dinilai, kelainan sangat berat, umur mencapai 130 hari
	(sindroma Patau)	
14	monosomi parsial	berat
15	trisomi parsial	IQ kira-kira 20
18	trisomi komplet	ensefalopati berat, biasanya meninggal umur 2—3 bulan
	(sindroma Edward)	
	monosomi 18p	IQ = 25—75
	monosomi 18q	IQ : 25% < 30 25% antara 30—50 25% antara 50—70 25% > 70

TABEL 1. — Lanjutan

Kromosom Nomor	Kelainan Kromosom	Besarnya IQ/Cacat Mental/Keterangan
19	trisomi 19p	meninggal pada umur 6 bulan dan 2 tahun
20	trisomi 20p	subnormal
21	trisomi komplet (sindroma Down)	IQ kira-kira 50
	bentuk cincin	berat, sering letal
22	monosomi 21 proksimal	IQ @ 50
	trisomi komplet	IQ @ 20
	bentuk cincin	berat
X	XO (sindroma Turner)	kadang-kadang debil ringan
	XXX (tripel X)	bisa normal atau subnormal
	XXXX	IQ = 50-70
	XXXXX	IQ bervariasi
	XXY (sindroma Klinefelter)	sebagian kadang-kadang mengalami psikosis atau kelainan tingkah laku seksual
Y	XYY	debil dan nakal, badan tinggi

SINDROMA PATEAU, EDWARD DAN DOWN

Untuk kelainan autosom sampai saat ini belum diketahui adanya trisomi komplet yang agak sudah dikenal, kecuali trisomi 13 (sindroma Patau), trisomi 18 (sindroma Edward) dan trisomi 21 (sindroma Down). Mungkin autosom lain, kecuali ketiga macam kromosom tadi, ukurannya cukup besar dan mengandung gena aktif yang vital, sehingga kelebihan atau kekurangan satu kromosom penuh akan bersifat letal. Ternyata memang kromosom nomor 13, 18 dan 21 yang relatif *inert* dibanding dengan autosom lain. Hal ini dibuktikan baik dengan cara pengecatan fluorisin maupun dengan autodiagrafi. Di samping itu, meskipun ketiga kromosom tadi relatif *inert*, ukuran kromosom nomor 13 lebih besar daripada kromosom nomor 18, sedang kromosom nomor 21 mempunyai ukuran yang terkecil. Dengan demikian kelainan fisik maupun mental yang terjadi pada trisomi 13 adalah yang paling berat, kemudian diikuti oleh trisomi 18 dan yang paling ringan adalah pada trisomi 21 (Ford, 1973).

Tanda-tanda malformasi fisik trisomi 13 adalah sumbing, mikroftalmi, heksadaktili dan kematian awal. Keadaan mentalnya sulit dinilai karena beratnya penyakit. Tetapi jelas bahwa kelambatan mentalnya adalah sangat berat.

Tanda-tanda malformasi fisik trisomi 18 adalah daun telinga lebar, mikrognati, oksiput menonjol, jari tangan saling bertumpuk, kelebihan arkus sidik jari, panggul sempit, telapak kaki panjang, hipotrofi tubuh dan kematian sangat awal. Kelambatan mental sulit dinilai, tetapi jelas ada ensefalopati, sehingga kelainan mentalnya berat.

Tanda-tanda fisik trisomi 21 adalah hipotomi, muka bulat dan datar, celah mata miring keluar atas, bercak Brushfield pada iris, daun telinga kecil, leher pendek dan lebar. IQ-nya pada umur 5 tahun adalah 50, pada umur 15 tahun adalah 38 (de Grouchy dan Turleau, 1977).

XXX DAN XYY

Sindroma ini diambil sebagai contoh kelebihan satu kromosom X pada wanita dan satu kromosom Y pada pria. Wanita normal mempunyai kromosom kelainan XX, sedang pada pria XY.

Pada sindroma XXX fenotipenya adalah wanita dengan kelebihan satu kromosom X. Sindroma XXX frekuensinya 1,2 per 1000 kelahiran bayi perempuan, dan lebih dari 4 per 1000 pada kelambatan mental dan penyakit jiwa (Ford, 1973). Kelebihan satu atau lebih kromosom X tidak membahayakan jiwa, karena berapapun kromosom X berada di dalam sel, hanya satu kromosom X yang diaktifkan, sedangkan kromosom X yang lain dinonaktifkan (Lyonisasi). Mengenai inteligensi pada sindroma XXX adalah 50—75% subnormal dan kadang-kadang terjadi kelainan jiwa, tetapi tidak spesifik. Kelainan fisiknya juga sangat bervariasi (Giraud dan Mattei, 1977).

Fenotipe sindroma XYY adalah laki-laki yang mempunyai kelebihan satu kromosom Y. Di sini kelebihan satu kromosom Y juga tidak membahayakan kehidupan, karena kromosom Y bersifat *inert* dan tidak mengandung gena-gena yang sangat vital untuk kehidupan. Pria XYY frekuensinya kira-kira 0,11% pada populasi umum (de Grouchy dan Turleau, 1977). Penderita sindroma XYY sering agresif, suka bertengkar dan bersaing. Apabila inteligensinya kurang, maka sering mengarah ke watak antisosial (Ford, 1973). Frekuensi individu XYY pada pusat perawatan anak debil nakal adalah 2%, jadi 18 kali lebih banyak dibandingkan dengan populasi umum. Nielson dan Friedrich (1972) menunjukkan bahwa kromosom Y para pelaku kejahatan ukurannya lebih besar dibanding dengan orang normal. Penderita sindroma XYY biasanya mempunyai tinggi badan yang lebih dari normal, dan frekuensi individu XYY makin meningkat pada orang-orang yang berbadan tinggi, yaitu mencapai 10% pada orang-orang yang mempunyai tinggi badan lebih dari 200 cm (de Grouchy dan Turleau, 1977).

RINGKASAN

Penyakit genetik dapat dibagi menjadi penyakit genik, penyakit kromosom dan embriopati. Pada sel somatik manusia terdapat 23 pasang kromosom yang menurut besar dan letaknya sentromer dapat digolongkan ke dalam 8 golongan, yaitu golongan A, B, C, D, E, F dan G.

Penyakit kromosom disebabkan oleh kelainan kromosom, baik karena kelainan jumlah kromosom maupun kelainan struktur kromosom. Kelainan kromosom akan menyebabkan gangguan metabolisme sejak dari konsepsi sampai setelah lahir. Berat ringannya gangguan fisik maupun mental tergantung dari besarnya material kromosom yang hilang atau yang kelebihan.

Kelainan kromosom juga dapat bersifat letal, artinya menyebabkan kematian atau abortus spontan dari hasil konsepsi. Kelainan kromosom pada hasil konsepsi kebanyakan berakhir dengan abortus spontan. Kira-kira 6 dari 850 neonatus menderita kelainan kromosom.

Sebagai ilustrasi adanya cacat mental pada penyakit kromosom telah disajikan tabel yang memuat beberapa penyakit kromosom dengan besarnya IQ atau keadaan cacat mentalnya. Di samping itu disajikan kelainan fisik dan mental pada beberapa trisomi autosomal serta beberapa kelainan kromosom kelamin.

KEPUSTAKAAN

- DeGrouchy, J., & Turleau, C. 1977 *Atlas des Maladies Chromosomiques*, 2^e ed. Expansion Scientifique Française, Paris.
- Ford, E. H. R. 1973 *Human Chromosomes*. Academic Press, London.
- Giraud, F., & Mattei, J. F. 1977 Cytogénétique clinique, dalam R. Debré & P. Royer (eds): *Collection Pédiatrie*, pp. 95-104. Flammarion, Paris.
- Lamy, M. 1975 *Génétique Médicale*, 2^e ed. Masson & Cie Editeurs, Paris.
- Nielsen, J., & Friedrich, U. 1972 Length of the Y chromosomes in criminal males. *Clin. Genet.* 3:281-5.
-