

Pemeriksaan Karyotyping pada Cairan Amnion Trimester II-III Kehamilan untuk Deteksi Kelainan Kromosom

Singgih Sidarta¹, Erry Gumilar Dachlan¹, Agus Sulistyono¹, Ni Wajan Tirthaningsih²

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

²Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

ABSTRAK

Sekitar 8% dari hasil konsepsi mempunyai kelainan kromosom dan menyebabkan terjadinya abortus spontan lebih dari 50% sedangkan pada masa neonatus menyebabkan kematian perinatal sekitar 6-11%. Hal ini merupakan indikasi tes diagnosis prenatal invasif yang masih merupakan standar. Diagnosis prenatal juga membantu tatalaksana selama kehamilan, persalinan dan tatalaksana pada bayi setelah persalinan. Makalah ini mempresentasikan kasus sebagai berikut: Kasus 1: janin lissencephaly, tidak dimungkinkan karyotyping. Bayi meninggal karena keluarga menolak operasi; Kasus 2: janin dengan amniotic band syndrome, tidak dimungkinkan karyotyping. Bayi lahir dengan eviscerated brain + bilateral cleft, meninggal pasca persalinan; Kasus 3: janin hydranencephali/hydrocephalus berat, hasil amniosintesis 46XX. Bayi lahir dengan SC, 9 jam post partum bayi meninggal; Kasus 4: janin dengan Dandy walker malformation, tidak dimungkinkan karyotyping. Bayi lahir dengan maserasi tingkat I; Kasus 5: janin dengan mesoblastic nefroma (d) DD/ Wilm's tumor + kelainan kongenital multipel, hasil amniosintesis 46 XX, dengan kongenital multipel, meninggal pasca persalinan; Kasus 6: janin curiga Trisomi 13, tidak dimungkinkan karyotyping, lahir dengan kelainan kongenital, langsung meninggal. Kasus 7: janin curiga trisomi 2, tidak dimungkinkan diagnosa karyotyping. Bayi lahir meninggal 3 jam pasca persalinan. Amniosintesis merupakan modalitas diagnostik prenatal yang invasif namun akurat. Cairan amnion pada trimester II-III kehamilan dapat dimanfaatkan untuk pemeriksaan karyotyping. Amniosintesis pada kehamilan trimester II-III lebih menguntungkan daripada trimester I. Kondisi di Indonesia seperti waktu kultur sel yang singkat, keterbatasan inkubator, keterbatasan media kultur serta faktor non teknis menyebabkan kegagalan pemeriksaan kromosom pada cairan amnion. Sebagai kesimpulan, pemeriksaan kromosom pada cairan amnion trimester II-III kehamilan seharusnya dapat dilakukan dengan persiapan alat dan prasarana laboratorium genetika klinik yang lebih baik. (MOG 2012;20:77-83)

Kata kunci: karyotyping, cairan amnion, trimester II, trimester III, kelainan kromosom

ABSTRACT

Eight percent of conception result has chromosomal abnormality that causes more than 50% early pregnancy loss, on neonatal time causes 6-11% perinatal death. This indicates an invasive prenatal diagnostic test. Prenatal diagnosis also important to manage the pregnancy, delivery and postpartum. Case presentation: Case-1: lissencephaly fetus, amniocentesis (at 41/42 weeks) not available for karyotyping, delivered with CS, and died because the family refused to do operation; Case-2: fetus with amniotic band syndrome, not available for karyotyping, delivered spontaneously, and died a few hours postpartum; Case-3: hydranencephali/ severe hydrocephalus fetus, amniocentesis result: 46XX. The baby was delivered with CS died 9 hours post partum; Case-4: Dandy walker malformation fetus, not available for karyotyping, delivered spontaneously with grade I maseration.; Case-5: with mesoblastic nefroma, congenital anomaly fetus, amniocentesis result: 46 XX, delivered spontaneously, died few hours postpartum; Case-6: suspect trisomy 13 fetus, amniocentesis, not available for karyotyping, delivered spontaneously and died shortly thereafter; Case-7: trisomy 21 fetus, amniocentesis not available for karyotyping, delivered with CS, died 3 hours postpartum. amniocentesis is an prenatal diagnostic tool that is invasive but accurate. Amniotic fluid on 2nd-3rd trimester can be used for karyotyping. Amniocentesis at 2nd and 3rd trimester is better than on 1st trimester based on the technical aspect, culture time, culture failure, sampling (amniotic fluid volume), risk/complication. Condition in Indonesia like shortculture time, incubator limitation, culture media limitation and non-technical factors cause the failure of chromosomal examination on amniotic fluid. From this study, we conclude that chromosomal examination from amniotic fluid of 2nd and 3rd trimester could be done with better preparation of clinical genetic laboratory. (MOG 2012;20:77-83)

Keywords: karyotyping, amnion fluid, trimester II, trimester III, chromosomal abnormality

Correspondence: Singgih Sidarta, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, singgih.sidarta@gmail.com

PENDAHULUAN

Pemeriksaan tentang kelainan kongenital selama janin masih dalam kandungan ibu meningkat pesat dalam 2 dekade terakhir ini. Diagnosis prenatal sangat membantu klinisi untuk menjelaskan sebab-sebab terjadinya kelainan kongenital, macam kelainan dan mempersiapkan hal-hal yang diperlukan setelah bayi lahir. Diagnosis prenatal juga membantu dalam tatalaksana selama kehamilan, persalinan dan tatalaksana pada bayi setelah persalinan.¹

Sekitar 8% dari hasil konsepsi mempunyai kelainan kromosom, hal ini merupakan indikasi untuk melakukan tes diagnosis prenatal invasif yang saat ini masih merupakan standar. Kelainan kromosom menyebabkan terjadinya abortus spontan (*early pregnancy loss*) lebih dari 50% sedangkan pada masa neonatus menyebabkan kematian perinatal sekitar 6-11% dan 0,9% tetap hidup sampai dewasa dengan morbiditas, sekitar 0,2% dari janin tersebut akan mengalami gangguan atau mempunyai efek pada sistem reproduksi.^{2,3}

Penyakit kromosom adalah kelainan genetik dimana sebagian besar kode genetik mengalami perubahan (disrupsi). Kasus yang paling sering adalah *simple aneuploidy* (*monosomy* atau *trisomy*), hal ini disebabkan kegagalan pada proses meiosis (*meiotic non disjunctions*). Sindroma Down merupakan kasus kelainan kromosom yang paling banyak terjadi dengan angka morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sindroma yang lain adalah trisomi 13, 18, Turner, Cri du Chat, dan lain-lain.⁴

Tes skrining pada trimester I (*nuchal translucency*, *free β-hCG* dan *PAPP-A*) dan *triple test* pada trimester II (a Feto Protein, Unconjugated Estradiol 3 dan *β-hCG*) merupakan metode yang sering dipakai untuk skrining kelainan kromosom. Prosedur standar (*gold standard*) untuk diagnosis prenatal adalah dengan fetal *karyotyping* pada wanita hamil. Diagnosis definitif ini membutuhkan pemeriksaan invasif yaitu CVS (*Chorion Villus Sampling*) atau amniosentesis.^{5,4}

Amniosentesis pada trimester II (minggu ke 14-20 kehamilan) merupakan teknik invasif yang paling umum digunakan, hal ini karena lebih aman dan lebih mudah (dibandingkan dengan amniosentesis pada trimester I dan CVS), terpercaya dan akurat dari segi sitogenetik serta biaya yang relatif murah daripada metode skrining yang lain. Komplikasi amniosentesis berkisar antara 0,5-2,2%.^{5, 4}

Data dari ruang USG pada divisi Feto Maternal bagian obstetri dan ginekologi RSUD. Dr. Soetomo-Surabaya menunjukkan peningkatan kejadian janin dengan cacat kongenital dimana sebagian besar datang untuk melakukan pemeriksaan pada trimester II-III (tahun 2006: 68 kasus, tahun 2007: 71 kasus) dan sayangnya hanya 1

yang dilakukan pemeriksaan *karyotyping* pada darah tali pusat dengan hasil sindroma Patau (trisomi 13). Berikut ini kami laporkan tujuh kasus ibu hamil dengan kelainan kongenital yang kami lakukan amniosentesis-*karyotyping* pada kehamilan trimester II-III (sesuai dengan kondisi dimana hampir seluruh ibu hamil dengan kelainan janin kongenital melakukan pemeriksaan pada kehamilan yang sudah lanjut) di bagian obstetri dan ginekologi RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya sehingga diharapkan dapat mendeteksi adanya kelainan kromosom pada janin dan menentukan prognosis serta tatalaksana selanjutnya.

KASUS

Kasus I

Ny. P (33 tahun), merupakan rujukan SpOG Bangil dengan kecurigaan suatu hydrocephalus (pada tanggal 30 Januari 2009). Pemeriksaan antenatal sebelumnya di bidan praktek swasta sebanyak 10 kali dikatakan normal. Riwayat persalinan 9 bulan/BPS/Spt B/2500/laki-laki/5 tahun dan hamil ini. Tidak didapatkan riwayat penyakit dahulu. USG di feto maternal menunjukkan K/T/Djj+, laki-laki, dengan placenta corpus belakang /III/ketuban cukup. Didapatkan hydrocephalus, falk cerebri terdorong ke kiri, profil wajah asimetri dan lilitan tali pusat 1x di leher. Didapatkan masa kistik unilateral sebelah kanan dengan dinding ireguler dan mendesak falk cerebri ke arah kiri. Ventrikel lateralis kiri tak tampak, *cysterna magna* mengecil. Korteks kesan masih cukup tebal (> 1 cm) pada wajah. Kesan terdapat asimetris (*bell's palsy*/parese sebelah kanan). Tidak tampak kelainan kongenital yang lain. Doppler Velosimetri dalam batas normal. DD: intracranial hemoraghe III-IV, porencephaly kanan. NST: Normal NST

Diagnosa: G2P1-1 41/42 mgg TH + w/u post date + ICH III-IV DD porencephaly + TBJ 3200 gr. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 41/42 mg. Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 41/42 mg. Sectio Caesaria elektif, lahir bayi 3500 g/50/AS 6-8. Didapatkan makrocephali, *subconjunctival bleeding* -/-, masa pada regio *buccal* kanan, berbungkul, konsistensi kenyal, spina bifida (-). USG Kepala: Lesi Cystic di daerah fossa posterior kanan yang berhubungan dengan ventrikel lateralis kanan, kesan, tidak berhubungan dengan daerah subdural maupun *cysterna magna*, sesuai gambaran ventrikulomegali kanan. CT Scan kepala: Mengesankan suatu Colpocephaly, hemimegalencephaly dengan curiga lissencephaly, dan Curiga Hipogenesis korpus callosum. Konsul Bedah Anak: Saat ini didapatkan penderita dengan tumor di pipi kanan, DD hemangioma, lymphangioma. Saran: Sementara dibidang bedah tidak ada tindakan pembedahan (konservatif). USG *Buccal* (12 Pebruari 2009). *Buccal* kanan: pembesaran

kelenjar ukuran 1,8 x 1,66 cm, tak tampak massa. *Buccal* kiri: tak tampak massa, maupun pembesaran kelenjar. Kesimpulan: Pembesaran kelenjar *buccal* kanan. Didapatkan *Lissencephaly*. Pasang Shunt di ventrikel kanan. KIE keluarga tentang outcome/hasil operasi yang kurang baik. Bayi meninggal tanggal 21 Agustus 2010, ibu menolak anaknya dioperasi. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik Universitas Wijaya Kusuma) menunjukkan tidak ada perkembangan sel dan tidak dimungkinkan untuk diagnosa *karyotyping*

Kasus II

Ny. ES (37 tahun), merupakan rujukan SpOG Sidoarjo dengan kecurigaan suatu anencephaly. Pemeriksaan antenatal sebelumnya di bidan praktek swasta sebanyak 3 kali dikatakan normal. Riwayat persalinan: abortus 3 bulan, 9 bln/PKM Porong/Spt B/?/3000/14 tahun, 9 bln BPS/Spt B/?/3600/11 tahun, 9 bln/PKM Porong/Spt B/?/2500/6 tahun. Tidak didapatkan riwayat penyakit dahulu: tidak didapatkan. USG fetot maternal, J/T/Djj+, placenta corpus belakang /II-III/Ketuban cukup, Acranial, *scalp hydroencephaly*

Diagnosa: G5 P3-13 31/32 mgg TH + acranial + TBJ 1500 gr. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 31/32 mg. Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 31/32 mg. USG fetot maternal menunjukkan Cranium: Calvaria tak tampak, Cerebrum: (+) terletak di luar rongga intrakranial dengan cairan LCS yang kesannya meningkat à kesan *Exencephaly* dengan *Eviscerated Brain*. Facial: tampak pada upper lip. Orbita: Defect (+), sehingga tampak seperti bilateral cleft lips dengan orbita D yg tidak jelas. Kesan: Amniotic Band Syndrome pada daerah cranial. Tidak tampak amniotic band di tempat lain. Diagnosis Amniotic Band Syndrome yang mengenai cranial dan facial dd *Eviscerated Brain* + bilateral cleft lip. Bokong-Kaki/T/Djj (+)/Laki-Laki, FL: 71,8 mm ~ 37/38 mgg, AC: 332 mm ~ 37/38 mgg, HL: 63,8 mm ~ 37 mgg, dan placenta corpus depan/I /AFI 19,16 cm.

Diagnosa: G5 P3-13 38/39 mgg TH + letak sungsang + amniotic band syndrome dd/ *eviscerated brain* + bilateral cleft lips + TBJ 2600 gr. Lahir bayi Spt Bracht/ laki-laki/ 3100/47/6-8, didapatkan *eviscerated brain* + bilateral cleft lip, Tgl 2-3-2009 Pkl 21.00 bayi meninggal. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik Universitas Wijaya Kusuma) menunjukkan tidak ada perkembangan sel dan tidak dimungkinkan untuk diagnosa *karyotyping*.

Kasus III

Ny. AS (39 tahun), penderita merupakan rujukan BPS dengan HPHT tidak jelas dan riwayat obstetri yang jelek. Riwayat persalinan: 8 bln/BPS/Spt B/?/1800/meninggal

usia 3 hari, hamil ini. Riwayat penyakit dahulu: tidak didapatkan. Kehamilan intra uteri, letak sungsang, usia kehamilan 29 minggu dengan *hydranencephali/ hydrocephalus* berat. Diagnosa: G2 P01-1 29/30 mgg TH + *hydranencephali/hydrocephalus* berat. Konsul bedah saraf: Prognosa janin buruk, jika lahir hidup pro CT scan kepala. Mode of delivery ~ TS obgyn. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 29/30 mg. Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 31/32 mg. Lahir bayi SC ai *fetal distress*?/ 3500/51/5-6. Didapatkan *hydrocephalus* berat + *polidactily* pada kedua tangan dan kaki. 9 jam post partum bayi meninggal. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik RS. Dr. Soetomo): 46 XX.

Kasus IV

Ny. I (32 tahun). Penderita merupakan rujukan SpOG Nganjuk dengan polihidramnion. Pemeriksaan antenatal sebelumnya di bidan praktek swasta sebanyak 3 kali dikatakan normal. Riwayat persalinan: 9 bln/BPS/Spt B/?/2900/14 tahun, 9 bln/BPS/Spt B/?/2800/10 tahun, dan 9 bln/BPS/Spt B/?/2800/2 tahun, serta hamil ini. Riwayat penyakit dahulu: tidak didapatkan. USG fetot maternal, Cranium: terdapat indentasi region temporal kanan/kiri ? lemon shape. *Agensis vermis cerebellum* ? *dandy walker malformation*. Abdomen: *double bubble* (+) dan extremitas lebih pendek dari GA. Kepala/T/Djj (+). BPD 6,54 ~ 26/27 mg. AC: 19,25 ~ 24/25 mg. FL: 3,51 ~ 21/22 mg. HC: 23,83 ~ 25/26 mg. HL: 3,29 mm ~ 21/22 mg. Placenta corpus belakang/AFI 20,48 cm. Kesimpulan: *Dandy walker malformation, Double bubble*, atresia duodeni, Polihidramnion. Kemungkinan suatu kelainan kromosomal. Prognosis: tergantung kelainan kromosom. Diagnosa: G4 P3-3 28/29 mgg TH + *dandy walker malformation* + TBJ 1000 gr. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 28/29 mg, Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 28/29 mg

Tidak merasakan gerak anak sejak 2 hari. USG fetot maternal: *spalding sign* (+) IUFD. Lahir bayi Spt Bokong/?/1000/35/0 dengan maserasi tingkat I. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik Universitas Wijaya Kusuma) menunjukkan tidak ada perkembangan sel dan tidak dimungkinkan untuk diagnosa *karyotyping*

Kasus V

Ny. TW (31 tahun). Riwayat singkat: Penderita merupakan rujukan SpOG Nganjuk dengan polihidramnion. Pemeriksaan antenatal sebelumnya di bidan praktek swasta sebanyak 4 kali dikatakan normal. Riwayat persalinan: 9 bln/RS Nganjuk/Spt B/3650/8 tahun dan hamil ini. Riwayat penyakit dahulu: tidak didapatkan. USG fetot maternal. Kepala/T/Djj (+), BPD 8,27 ~ 33/34

mg BOD: 4,84 ~ 30/31 mg, FL: 5,87 ~ 30/31 mg. Nasal bone 0,74. Placenta corpus lateral kiri/II/polihidramnion. CTEV (-), ascites (+) minimal, cardiomegale (CTR>50%). Didapat-kan tumor padat pada ren (d) Ø 7,27 x 5,56 cm, ren (s) dbn Ø 3,54 x 2,44 cm. DD: mesoblastic nefroma. Wilm's tumor/nefroblastoma. Diagnosa: G2 P1-1 32/33 mgg TH + polihidramnion + mesoblastic nefroma (d) DD/ Wilm's tumor + kelainan kongenital multipel + TBJ 1900 gr. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 32/33 mg. Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 32/33 mg.

Dirawat di RB 1 selama 6 hari, amnioreduksi I 550 cc, amnioreduksi II 600 cc. Indomethacin 3 x 25 mg. KPP ? pro terminasi setelah pematangan paru. Diskusi dengan TS Pediatri mengenai prognosis Janin: advis Spv Pediatri à Janin memiliki kelainan multipel kongenital anomali yaitu: mesoblastic Nephroma DD Wilm's Tumor dan cardiomegali dengan CTR > 50%. Pemakaian indomethacin dapat menyebabkan terjadinya penutupan ductus arteriosus. Ascites (?) prognosis janin jelek. Janin akan dievaluasi ulang saat lahir.

Lahir bayi Spt B ?/2650/45/1-1-1. Hasil evaluasi TS Pediatri setelah bayi lahir: Bayi dengan kelainan kongenital multipel (kardiomegali, kelainan ginjal, ascites) à prognosis jelek, bayi kondisi sianosis, bayi bradikardi (40-60x/mnt), teraba massa di abdomen dgn konsistensi padat ukuran > 10cm dan berbungkul-dungkul. Telah mendapatkan indomethacin, curiga telah terjadinya penutupan ductus arteriosus secara dini. Dilakukan pemberian Oksigen adekuat selama 10 menit (O2 100% VTP) à sianosis tidak membaik à curiga suatu penyakit jantung bawaan sianotik yg membutuhkan PDA utk sirkulasinya (dd atresia pulmonal, pulmonal stenosis berat, atresia aorta, coarctasio aorta berat, transposition of great artery) à bayi meninggal dunia pukul 03.00 BBWL. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik RS Dr. Soetomo): 46 XX.

Kasus VI

Ny. S (24 tahun). Riwayat singkat: Penderita merupakan rujukan SpOG Bangkalan dengan polihidramnion. Pemeriksaan antenatal sebelumnya di SpOG sebanyak 5 kali, saat kontrol terakhir didapatkan polihidramnion. Riwayat persalinan: Hamil ini. Riwayat penyakit dahulu: tidak didapatkan. USG FM: BPD: 8,78 ~ 35/36 mg, AC: 22,10 ~ 26/27 mg, OFD: 11,47 ~ mg, FL: 4,98 ~ 26/27 mg, HC: 32,33 ~ 36/37 mg, HL: 4,51 ~ 26/27 mg dan RAD: 3,77 ~ 26/27 mg. Plasenta korpus posterior/ gr.I/AFI 26 cm. EFW: 1158 gr. Cranium: Hidran-cephalus, Proboscis, Cerebrum mantle, Cyclops, Holo-proencephaly, Low set ear. Abdomen: HN II D. Kesimpulan: curiga trisomi 13. Ig G Toxoplasma Equivocal (N) (titer 7,0), Ig M Toxoplasma (-), Ig G

Anti Rubella (+), Ig M Anti Rubella (-), Ig G anti CMV (+), Ig M anti CMV (-), dan Hbs Ag (-). Diagnosa: G1 P0-0 30/31 mgg TH + susp. Trisomi 13 + TBJ 1500 gr. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 30/31 mg. Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 30/31 mg. Lahir bayi Spt B ?/1500/25/1-1-0. Kelainan kongenital mayor(+), tidak didapatkan tulang hidung, mata satu ditengah. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik RS Dr. Soetomo). Kultur sel tumbuh tetapi hasil kurang baik sehingga tidak dimungkinkan untuk suatu penegakan diagnosis.

Kasus VII

Ny. N (37 tahun). Penderita merupakan rujukan SpOG Palembang dengan ventrikulomegali. Pemeriksaan antenatal sebelumnya di SpOG Palembang sebanyak 7 kali, kontrol terakhir diketahui ada kelainan pada kehamilan (ventrikulomegali). Riwayat persalinan: 9 bln/RS Palembang/Spt B/?/2900/6 tahun, 9 bln/RS Palembang/Spt B/?/2800/3 tahun, dan hamil ini. Riwayat penyakit dahulu: tidak didapatkan. USG fetu maternal. Kepala/T/Djj (+)/?. BPD 5,27 ~ 26/27 mg, AC: 17,03 ~ 20/21 mg, FL: 2,8 ~ 21/22 mg, HC: 19,40 ~ 20/21 mg. Placenta corpus depan/AFI 19 cm. *Frontal bossing-ventrikulomegali, short nasal bone*. Kesimpulan: Ventrikulomegali + Suspek trisomi 21. Diagnosa: G3 P2-2 20/21 mgg TH + ventrikulomegali + suspek trisomi 21. Usia kehamilan saat terdeteksi kelainan kongenital: 20/21 mg. Usia kehamilan saat dilakukan amniocentesis: 21/22 mg. Lahir bayi cito sc atas indikasi perdarahan ?/1800/AS ? (bayi sianosis). Didapatkan kelopak mata yang besar, tidak didapatkan tulang hidung (datar), ditemukan polidactily (6 jari) pada kedua tangan dan kaki. Bayi sianosis diduga suatu kelainan jantung. Bayi meninggal 3 jam pasca persalinan. Pemeriksaan kromosom: (Laboratorium Genetika Klinik RS Dr. Soetomo). Kultur sel tumbuh tetapi hasil kurang baik sehingga tidak dimungkinkan untuk suatu penegakan diagnosis

TATA LAKSANA KASUS

Kasus pertama merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital lissencephaly, kasus kedua merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital *amniotic band syndrome* dd *eviscerated brain*, kasus ketiga merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital hydranencephaly, kasus keempat merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital *dandy walker malformation*, kasus kelima merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital multipel dan mesoblastic nephroma dd Wilm's tumor, kasus keenam merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital kecurigaan trisomi 13 dan kasus ketujuh merupakan kasus kehamilan dengan kelainan kongenital trisomi 21.

Pada kasus pertama, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 36/37 minggu dengan didapatkan hydrocephalus. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di bidan tidak ditemukan kelainan. Pada penderita ini dilakukan terminasi kehamilan dengan sectio sesaria pada usia kehamilan 41/42 minggu dan didapatkan kelainan macrocephaly serta massa pada pipi kanan bayi. Pada bayi kemudian dilakukan shunt di ventrikel kanan tetapi bayi masih sering kejang dan pada usia 1 tahun 8 bulan bayi meninggal. Pada usia kehamilan 38/39 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik Universitas Wijaya Kusuma, sayangnya tidak didapatkan perkembangan sel sehingga tidak dapat dilakukan *karyotyping*.

Pada kasus kedua, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 31/32 minggu dengan anencephaly. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di bidan tidak ditemukan kelainan. Penderita ini mengalami inpartu spontan dan pada bayi didapatkan *eviscerated brain* serta bibir sumbing sampai palatum, bayi meninggal 2 hari pasca persalinan. Pada usia kehamilan 31/32 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik Universitas Wijaya Kusuma tetapi tidak didapatkan perkembangan sel sehingga tidak dapat dilakukan *karyotyping*.

Pada kasus ketiga, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 29/30 minggu dengan hydrocephalus. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di bidan tidak ditemukan kelainan. Penderita ini dilakukan sectio sesaria di RS Haji atas indikasi fetal distress dan didapatkan hydrocephalus berat serta polidactily, bayi meninggal 9 jam pasca persalinan. Pada usia kehamilan 31/32 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik RS Dr. Soetomo dengan hasil 46 XX.

Pada kasus keempat, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 28/29 minggu dengan dandy walker malformation. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di bidan tidak ditemukan kelainan. Penderita ini dilakukan induksi persalinan oleh karena bayi meninggal dalam kandungan (IUFD). Pada usia kehamilan 28/29 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik Universitas Wijaya Kusuma tetapi tidak didapatkan perkembangan sel sehingga tidak dapat dilakukan *karyotyping*.

Pada kasus kelima, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 32/33 minggu dengan polihidramnion. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di bidan tidak ditemukan kelainan. Penderita ini sempat dilakukan amnioreduksi sebanyak 2 kali di ruang bersalin I dan dilakukan terminasi atas indikasi ketuban pecah prematur setelah pematangan paru. Pada bayi didapatkan kelainan

kongenital multipel (cardiomegale, ascites, mesoblastic tumor dan tumor Wilm's), bayi meninggal 2 jam pasca persalinan. Pada usia kehamilan 32/33 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik RS Dr. Soetomo dengan hasil 46 XX.

Pada kasus keenam, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 30/31 minggu dengan kecurigaan trisomi 13. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di spesialis obstetri ginekologi didapatkan polihidramnion. Penderita dilakukan induksi persalinan dan pada bayi didapatkan kelainan kongenital multipel, tidak didapatkan tulang hidung serta hanya ada satu mata di tengah, bayi langsung meninggal pasca persalinan. Saat usia kehamilan 30/31 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik RS Dr. Soetomo dengan hasil pertumbuhan kultur sel kurang baik sehingga tidak dimungkinkan untuk suatu penegakan diagnosis *karyotyping*.

Pada kasus ketujuh, kelainan kongenital terdeteksi pada usia kehamilan 20/21 minggu dengan kecurigaan trisomi 21. Pemeriksaan kehamilan sebelumnya di spesialis obstetri ginekologi didapatkan ventrikulomegale. Penderita dilakukan sectio sesaria (Palembang) atas indikasi perdarahan dan pada bayi didapatkan kelopak mata yang besar, tidak didapatkan tulang hidung, polidactily serta sianosis, diduga suatu kelainan jantung. Bayi meninggal 3 jam pasca persalinan. Saat usia kehamilan 20/21 minggu telah dilakukan amniosentesis dan pemeriksaan kromosom di laboratorium genetika klinik RS Dr. Soetomo dengan hasil pertumbuhan kultur sel kurang baik sehingga tidak dimungkinkan untuk suatu penegakan diagnosis *karyotyping*.

PEMBAHASAN

Pada penelitian di Perancis dan Inggris didapatkan bahwa cairan amnion pada trimester II-III dapat dilakukan pemeriksaan *karyotyping*. Drummond di Perancis selama periode Januari 1999 - Desember 2001 telah melakukan amniosentesis sebanyak 97 penderita dengan usia kehamilan antara 28-42 minggu, Picone di Perancis selama periode Januari 1998-Mei 2005 telah melakukan amniosentesis sebanyak 150 penderita dengan usia kehamilan antara 28-39 minggu. Donoghue di London selama periode Januari 2000 - Juni 2006 telah melakukan amniosentesis sebanyak 165 penderita dengan usia kehamilan antara 32-35 minggu. Pada tujuh kasus amniosentesis yang telah disajikan, 6 kasus dilakukan amniosentesis pada trimester III dan 1 kasus pada trimester II.

Pada 3 kasus yang dilakukan pemeriksaan *karyotyping* di Laboratorium Genetika Klinik, Universitas Wijaya Kusuma tidak didapatkan perkembangan sel sehingga tidak dapat dilakukan pemeriksaan *karyotyping* sedangkan pada 4 kasus yang dilakukan pemeriksaan *karyotyping* di Laboratorium Genetika Klinik-RS Dr. Soetomo didapatkan 2 kasus yang berhasil dan sisanya tidak dapat dilakukan pemeriksaan *karyotyping* karena meskipun sel tumbuh tetapi hasilnya kurang sempurna. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa cairan amnion pada trimester II-III kehamilan dapat dimanfaatkan untuk pemeriksaan *karyotyping*.

Angka kegagalan kultur cairan amnion trimester I sekitar 1,8%, trimester II sekitar 0,2-0,5%^{6,7} dan trimester III

sekitar 1,3%.^{8,9} Kegagalan kultur dapat diminimalkan dengan menggunakan 2 medium yang berbeda pada tiap sampel dan kultur juga ditumbuhkan pada inkubator yang terpisah.

Dari perbandingan di atas tampak jelas bahwa amniosentesis pada kehamilan trimester II-III lebih menguntungkan daripada trimester I dilihat dari aspek teknik pelaksanaan, waktu kultur, kegagalan kultur, pengambilan sampel (volume cairan amnion), risiko/komplikasi dan kondisi di Indonesia (sebagian besar kelainan janin terdeteksi pada usia kehamilan trimester II-III), tetapi untuk tindak lanjut pasca *karyotyping* jelas bahwa sebenarnya sudah agak terlambat melakukan deteksi kelainan janin pada trimester II-III.

Tabel 1. Gambaran Kasus

Kasus	I	II	III	IV	V	VI	VII
Usia kehamilan	38/39	31/32	31/32	28/29	32/33	30/31	21/22
Hasil	Gagal kultur	Gagal kultur	XX	Gagal kultur	XX	Pertumbuhan sel kurang sempurna	Pertumbuhan sel kurang sempurna
Laboratorium Genetika Klinik	UWK	UWK	RSDS	UWK	RSDS	RSDS	RSDS

Tabel 2. Keuntungan dan kerugian amniocentesis pada trimester I, trimester II dan trimester III

Parameter	Trimester I	Trimester II	Trimester III
Waktu kultur	Lebih lama	Lebih singkat	Lebih singkat
Sampel	Sampel cairan amnion lebih sedikit, resiko bercampur darah lebih besar.	Sampel cairan amnion cukup, resiko bercampur darah lebih sedikit	Sampel cairan amnion cukup, resiko bercampur darah lebih sedikit
Teknik pengerjaan	Lebih sulit	Relatif lebih mudah	Relatif lebih mudah
Kegagalan kultur	Relatif lebih tinggi (jumlah sel lebih sedikit dan pertumbuhan lebih lambat)	Relatif lebih rendah (paling optimal)	Lebih rendah dibandingkan trimester I tetapi lebih tinggi dibandingkan trimester I (jumlah sel banyak tetapi sel <i>viable</i> lebih sedikit)
Resiko/Komplikasi	Relatif lebih besar	Relatif lebih kecil	Relatif lebih kecil
Kondisi di Indonesia	Sebagian besar kelainan kongenital belum terdeteksi (ibu hamil masih belum melakukan pemeriksaan ante natal)	Kelainan janin mulai terdeteksi karena ibu hamil mulai melakukan pemeriksaan ante natal	Sebagian besar ibu hamil melakukan pemeriksaan ante natal pada kehamilan yang sudah lanjut

Angka kegagalan kultur cairan amnion pada trimester II sekitar 0,2-0,5%.^{6,7} dan pada trimester III sekitar 1,3%.^{8,9} sedangkan pada 7 kasus kultur sel cairan amnion yang dilakukan di laboratorium genetika klinik Universitas Wijaya Kusuma dan RS Dr. Soetomo hanya 2 kasus yang berhasil tumbuh dengan sempurna sehingga dapat dilakukan penegakan diagnosa *karyotyping*.

Pada evaluasi kultur yang tumbuh tidak sempurna di RS Dr. Soetomo kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti waktu kultur sel yang singkat sekitar 5-6 hari, faktor inkubator yang hanya 1 buah dengan 1 pintu sehingga proses kultur darah dan amnion yang seharusnya terpisah ditempatkan pada ruangan yang sama dan tidak bisa dihindarkan untuk membuka pintu inkubator saat memasukkan kultur sel yang lain, faktor media kultur yang hanya satu macam sehingga jika media kurang baik tidak didapatkan pertumbuhan yang sempurna serta faktor non teknis sering mati listrik. Pada kegagalan kultur di Laboratorium Genetika Klinik, Universitas Wijaya Kusuma, tidak dapat dilakukan evaluasi oleh karena kendala perizinan.

Di negara-negara seperti Perancis, Inggris, Singapura, India, Eslandia, Scandinavia, Polandia, Yugoslavia, Bulgaria, China, Vietnam dan Hongaria diperbolehkan melakukan aborsi atas indikasi eugenistik (janin menderita cacat serius) dengan persetujuan dari orang tua dan konseling sebelumnya mengenai resiko janin serta resiko terhadap tindakan aborsi.

Aborsi masih merupakan kontroversi di Indonesia meskipun sudah ada undang-undang kesehatan yang mengatur, yaitu: Undang Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan. Berdasarkan undang-undang kesehatan tersebut aborsi atas indikasi kedaruratan medis termasuk janin yang menderita penyakit genetik berat dan/atau cacat bawaan maupun yang tidak dapat diperbaiki sehingga menyulitkan bayi tersebut hidup di luar kandungan diijinkan dengan tetap mempertahankan etik kedokteran.

KESIMPULAN

Pemeriksaan kromosom seharusnya dapat dilakukan pada cairan amnion trimester II-III kehamilan dengan persiapan alat dan prasarana laboratorium genetika. Hal ini merupakan suatu kebutuhan karena sebagian besar ibu hamil dengan kelainan janin kongenital terdeteksi dan melakukan pemeriksaan kehamilan pada trimester II-III.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics*. 2004; 114: 889-894
2. Golberg. Invasive prenatal testing for aneuploidy. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. 2007; v:110: 1459-1467
3. Cunningham FG, Leveno KJ. Genetics. Williams Obstetrics, The McGraw-Hill Companies. 2005; Inc, 12: 285-301, 22nd Ed
4. Osmanagaoglu MA, Bayram C. Retrospective analysis of genetic amniocentesis: evaluation of 189 cases. *The internet journal of gynecology and obstetrics*. 2008; Vol.9, No. 1
5. Zoppi MA, Ibba RM. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstetrics and gynecology*. 2001; 97: 916-920.
6. Drugan A and Evans MI. Amniocentesis. Prenatal diagnosis, The McGraw-Hill Companies Inc. 2006; 34: 415-422
7. Sikkema-raddatz. Cell culture of amniotic fluid cells. Quality of assessment of prenatal cytogenetic diagnosis: some guidelines for handling amniotic fluid and chorionic villus maternal. 2005; 2: 35-69
8. Drummond CL and Gomes DM. Fetal *karyotyping* after 28 weeks of gestation for late ultrasound findings in a low risk population. *Prenatal diagnosis*. 2003; 23: 1068-1072
9. Picone O and Senat MV. Fear of pregnancy loss and fetal *karyotyping*: a place for third trimester amniocentesis? *Fetal diagnosis*. 2008; 23: 30-35