



KONSEP DASAR PEWARISAN GEN PADA MANUSIA

disertai hasil riset dan analisis resiko mendel

Muh. Khalifah Mustami
Cut Muthiadin

KONSEP DASAR PEWARISAN GEN PADA MANUSIA

*Disertai
Hasil Riset dan Analisis Resiko Mendel*

Prof. Dr. Muh. Khalifah Mustami, M.Pd.
Dr. Cut Muthiadin, M.Si.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang:
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini ke dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

All Rights Reserved

Konsep Dasar Pewarisan Gen Pada Manusia Disertai Hasil Riset Dan Analisis Resiko Mendel

Penulis:

Prof. Dr. Muh. Khalifah Mustami, M.Pd.
Dr. Cut Muthiadin, M.Si.

Editor:

Isna Rasdianah Aziz, S.Si, M.SC.

Layouter:

Dr. Zaenal Abidin

Cetakan I: 2021

x + 152 hlm.; 15,5 x 21 cm

ISBN: 978-602-328-391-0

Alauddin University Press

UPT Perpustakaan UIN Alauddin

Jl. H. M. Yasin Limpo No. 36 Romangpolong,
Samata, Kabupaten Gowa

Website: <http://ebooks.uin-alauddin.ac.id/>

SAMBUTAN REKTOR UIN ALAUDDIN MAKASSAR

Alhamdulillah wa syukurulillah atas segala rahmat Allah swt. beserta salawat dan salam kepada Rasulnya Muhammad swt, mengiringi aktivitas keseharian kita dalam menjalankan tugas dan tanggungjawab akademik dan peran-peran kehidupan lainnya sehari-hari.

Publikasi karya akademik adalah salah satu ruh perguruan tinggi, karena perguruan tinggi adalah ruang produksi ide dan gagasan yang harus selalu *diupdate* dan *diupgrade*. Buku adalah salah satu produk akademik yang kelahirannya, mesti diapresiasi setinggi-tingginya. Karena dibalik proses lahirnya, ada kerja keras yang menguras waktu, tenaga dan pikiran. Kerja keras dan upaya sungguh-sungguh untuk menghadirkan sebuah karya akademik, adalah bukti nyata dedikasi serta khidmat seorang insan universitas bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Sebagai kampus yang memiliki visi menjadi pusat pencerahan dan transformasi ipteks berbasis peradaban Islam, kehadiran buku terbitan *Alauddin University Press* ini, diharapkan menjadi sumbangan berharga bagi desiminasi ilmu pengetahuan di lingkungan kampus peradaban, sekaligus semakin memperkaya bahan bacaan bagi penguatan integrasi keilmuan.

Buku ini tentu jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan masukan dari para pembaca untuk para penulis akan sangat dinantikan. Karena dengan itu, iklim akademik kampus akan dinamis dengan tradisi diskursif yang hidup.

Akhirnya, sebagai Rektor, saya mengapresiasi setinggi-tingginya atas penerbitan buku yang menjadi bagian dari Program Penerbitan 100 buku Referensi UIN

Alauddin Makassar tahun 2021 ini. Semoga membawa kemaslahatan bagi warga kampus dan masyarakat secara umum.

Gowa, 17 Agustus 2021
Rektor;

Prof. H. Hamdan Juhannis, MA., Ph.D.

PENGANTAR PENULIS

Genetika sampai tulisan ini dirilis, sudah memasuki ke era yang sudah berkembang pesat, begitu Proyek genom manusia berhasil dirilis, juga didukung oleh canggihnya alat di laboratorium, database dan software *artificial intelligence* yang mendukung, bukan hal yang mungkin jika saat ini kita sudah mendengar genome editing Crispr. Genetika kini dipakai bukan untuk aplikasi di hulu saja juga sudah digunakan di hilir. Genetika cukup membantu dalam pengurutan sekuens dan mendeteksi adanya mutasi khusus untuk kelainan penyakit genetik. Dan satu yang belum bisa ditinggalkan dari genetika yaitu, konsep dan teori klasik dari Mendel. Secanggih apapun pengembangan riset genetik sekarang ini, tetap genetika mendel menjadi hulu kembalinya konsep pewarisan gen itu berasal.

Buku ini penulis harapkan bisa menjadi suplemen pengetahuan khususnya mahasiswa S1 Biologi, atau yang sedang mengaplikasikan *basic* keilmuannya dengan bidang genetika, karena mempelajari genetika sebenarnya juga sekaligus melihat proyeksi diri sendiri, individu ini terlahir dengan prototype yang ada sekarang tentunya berupa kontribusi dari jejak gen para leluhur kita yang terkemas dalam DNA.

Untuk itu buku ini kami dedikasikan ke orang-orang yang kami cintai, orang tua /tetua kami terdahulu yang darinya informasi dan tatanan hidup beserta ekspresi kami dapatkan, terkhusus kepada putra-putri yang terlahir dengan membawa separuh dari alel kromosom orang tuanya, teruskanlah karakter dan perilaku baik yang ada di gen keluarga kita.

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|------------|
| PENGANTAR PENULIS | V |
| DAFTAR GAMBAR | VII |
| DAFTAR TABEL | X |
| GEN, DNA, DAN KROMOSOM | 1 |
| PELAKSANAAN MEWARISKAN SIFAT | 18 |
| DALAM KETURUNAN | 18 |
| TEORI HEREDITAS MENDEL | 27 |
| VARIASI GENETIK MANUSIA | 40 |
| KELAINAN GENETIK PADA MANUSIA DAN ANALISIS PEDIGREE | 52 |
| PEWARISAN MODIFIKASI MENDEL | 73 |
| PLEIOTROPIK DAN MULTIFAKTORIAL | 91 |
| ANALISIS RESIKO PADA PERISTIWA PEWARISAN MENDEL PADA BEBERAPA HASIL RISET | 111 |
| TINJAUAN PERKAWINAN ENDOGAMI DALAM GENETIKA DAN PERSPEKTIF ISLAM | 134 |
| A. PENGERTIAN PERNIKAHAN ENDOGAMI | 134 |
| B. TINJAUAN ISLAM TENTANG PERNIKAHAN ENDOGAMI | 136 |
| C. TINJAUAN GENETIKA TERHADAP PERKAWINAN ENDOGAMI | 142 |
| DAFTAR PUSTAKA | 146 |
| DAFTAR ISTILAH | 148 |

DAFTAR GAMBAR

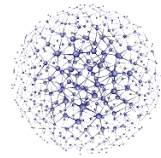
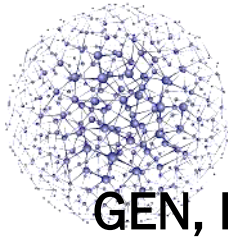
| | |
|--|----|
| Gambar 1.1 Genom manusia yang diilustrasikan dengan buku kehidupan “book life” | 10 |
| Gambar 1.2 Terminologi Genetik dan Buku Kehidupan | 5 |
| Gambar 1.3 Alur informasi genetik | 5 |
| Gambar 1.4 Diagram percobaan yang membuktikan satu gen-satu enzim | 6 |
| Gambar 1.5 Kromosom | 8 |
| Gambar 1.6 Struktur dasar sel (manusia)..... | 8 |
| Gambar 1.7 Proses Fertilisasi pada manusia 1..... | 9 |
| Gambar 1.8 Kromosom dari kariotip laki-laki, XY | 10 |
| Gambar 1.9. Basa DNA berpasangan untuk membuat gen..... | 15 |
| Gambar 2.1 Peristiwa Mitosis..... | 19 |
| Gambar 2.2 Meiosis I..... | 21 |
| Gambar 2.3 Meiosis | 22 |
| Gambar 2.4 Spermatogenesis..... | 23 |
| Gambar 2.5 Peristiwa Oogenesis | 24 |
| Gambar 2.6 Peristiwa non disjunction pada proses meiosis | 25 |
| Gambar 3.1 Ciri sifat fisik pada manusia, salah satunya Widow’s peak..... | 29 |

| | |
|---|----|
| Gambar 3.2 Contoh sifat manusia dianggap mengikuti pola pewarisan Mendel. | 30 |
| Gambar 3.3. Diagram perkawinan dari keluarga polidactily | 32 |
| Gambar 3.4. Diagram perkawinan PTC suami istri pengecap heterozigotik | 33 |
| Gambar 3.5 Diagram perkawinan keluarga penderita diabetes | 34 |
| Gambar 3.6 Frekuensi alel, penetrasi, dan penyakit..... | 38 |
| Gambar 4.1 Tipe mutasi | 43 |
| Gambar 4.2 Mutasi frameshift menambah atau menghapus 1 atau 2 basa | 45 |
| Gambar 4.3 SNP adalah site variabilitas..... | 46 |
| Gambar 5.1 Kromosom 21 dan gen yang terlibat dalam sindrom Down | 56 |
| Gambar 5.2 Kariotipe Sindrom Down. Sisipan extra kromosom di kromosom 21 | 57 |
| Gambar 5.3 Kariotipe pria dengan sindrom klinefelter | 58 |
| Gambar 5.4 Peristiwa non disjungsi pada pembelahan sel menghasilkan laki-laki Sindrom Klinefelter dan perempuan sindrom turner..... | 60 |
| Gambar 5.5 Gen-gen yang terangkai pada kromosom X dan Y | 68 |
| Gambar 6.1 Diagram persilangan sesama individu bergolongan darah AB..... | 74 |
| Gambar 6.2 sel darah merah normal dan sel sabit | 76 |
| Gambar 6.3 Diagram persilangan Sicklemlia..... | 76 |

| | |
|---|-----|
| Gambar 6.4. Diagram persilangan epistasis resesif ganda | 82 |
| Gambar 6.5 Diagram persilangan F1 dan F2 poligen pewarisan warna mata | 82 |
| Gambar 6.6 Pola sidik jari..... | 83 |
| Gambar 6.7 Variasi warna kulit..... | 85 |
| Gambar 7.1 Konsekuensi Pleiotropic akibat mutasi HbS pada gen beta globin (Sumber: kredit ke Klug & Cummings) | 92 |
| Gambar 7.2 Heretabilitas mengestimasi kontribusi genetik terhadap variabilitas sifat | 99 |
| Gambar 7.3 Indeks Massa Tubuh (IMT). | 106 |
| Gambar 8.1. a. bercak di daerah kepala b. bercak di ekstremitas atas c. bercak di bagian ekstremitas bawah | 117 |
| Gambar 8.2 Silsilah (Pedigree) Keluarga A1 | 119 |
| Gambar 8.3 Silsilah (Pedigree) Keluarga B2..... | 120 |
| Gambar 8.4 Diagram perkawinan pasangan hipertensi dan orang normal | 130 |
| Gambar 9.1 ilustrasi Pewarisan gen dari pasangan heterozigot ... | 143 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|-----|
| Tabel 1. Kelainan kromosom akibat peristiwa nondisjunction | 26 |
| Tabel 2.1. Kelainan kromosom akibat peristiwa nondisjunction | |
| Tabel 2. Contoh Beberapa Penyakit Manusia, Cara Pewarisan, dan Gen Terkait..... | 64 |
| Tabel 3. Hasil persilangan antara kedua pasangan dengan Brachydactily..... | 75 |
| Tabel 4. Genotip dan fenotip individu pada sistem ABO | 77 |
| Tabel 5. Kompatibilitas golongan darah sistem ABO pada transfusi darah. | 78 |
| Tabel 6. Faktor resiko pada penyakit kardiovaskuler | 96 |
| Tabel 7 Resiko empiris kekambuhan bibir sumbing..... | 98 |
| Tabel 8. Heritabilitas untuk beberapa sifat manusia..... | 100 |
| Tabel 9 Data Riwayat orang To Balo | 113 |
| Tabel 10. Data Ciri fisik dasar To balo | 114 |
| Tabel 11. Distribusi Pola Sidik jari To Balo | 115 |
| Tabel 12. Data Jumlah Tradius/Sulur dan besar ATD | 116 |



BAB I

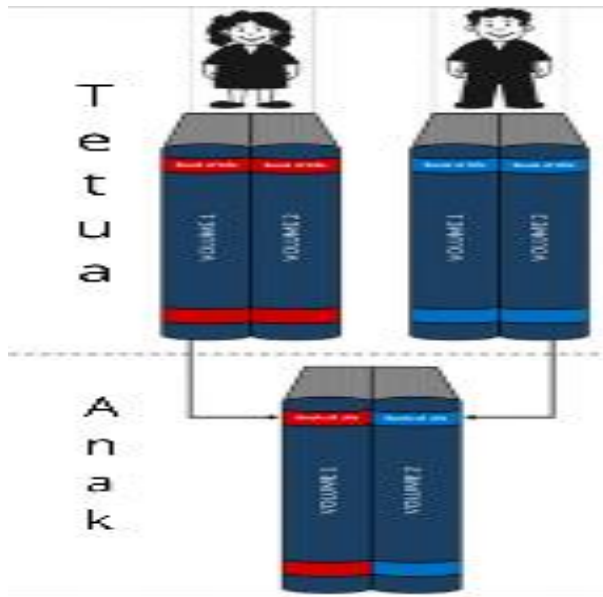
GEN, DNA, DAN KROMOSOM

Seperti diketahui bahwa DNA berisi instruksi untuk pertumbuhan dan perkembangan pada manusia dan semua makhluk hidup. DNA kita terkemas ke dalam kromosom yang mengandung semua gen kita. DNA merupakan singkatan dari (Deoksiribo Nucleic acid) atau disebut ADN = asam deoksiribo nukleat, yang terdiri dari rantai 'huruf' kimia yang sangat panjang, yaitu Adenin (A), Guanin (G), Timin (T) dan Sitosin (C). Di dalam untaian rantai DNA tersebut terdapat gen yang diinstruksikan salah satunya untuk menghasilkan protein. Kemudian, protein melakukan pekerjaan di dalam sel dan tubuh kita. Pada manusia, sebagian besar gen tersusun pada kromosom yang terdapat dalam inti sel. Dua proses penting pada organisme yang menjadi penciri hidup yaitu “mampu bereplikasi” dan “menciptakan urutan”. Organisme mampu melakukan salinan yang tepat atas jenisnya masing-masing. Kelinci menghasilkan keturunan kelinci, mangga menumbuhkan tanaman mangga, manusia melahirkan dan mewariskan sifat ke anaknya (manusia). Organisme makan, bermetabolisme, lalu membentuk nutrisi tadi menjadi daging atau bagian tubuh (tumbuh dan berkembang) dan kemudian melakukan fungsi tubuh yang teratur dan homeostasis. Dan kemudian yang terpenting, informasi yang kemudian dibutuhkan untuk meneruskan proses hidup tadi, dan informasi tersebut dikemas dalam DNA.

Untuk lebih memahami hubungan gen, DNA dan kromosom tersebut, akan disajikan dalam konsep book of life (buku kehidupan) di penjelasan berikut.

1.1 Buku Genetik Kehidupan

Pada manusia informasi genetik, juga dikenal sebagai genom kita, dapat digambarkan sebagai "buku kehidupan. Buku ini dapat dianggap terdiri dari dua jilid, setiap jilid buku diberikan kepada seorang individu (yang dimaksudkan disini anak) oleh masing-masing orang tuanya (masing-masing berupa satu jilid). Sehingga tiap individu mendapatkan satu jilid dari ayah dan satu jilid dari ibunya (Gambar 1.1)



Gambar 1.1 1Genom manusia yang diilustrasikan dengan buku kehidupan "book of life" (Sumber: www.genetics.edu.au)

Membaca 'Buku kehidupan' genetik seseorang (Gambar 1.2):

- a. Satu volume buku diwarisi dari ibu dan yang lainnya dari ayah. Kedua volume masing-masing berisi 23 bab setara dengan 23 pasang kromosom dalam sel tubuh manusia yang berisi informasi genetik

- b. Kedua volume masing-masing berisi 23 bab, setara dengan 23 pasang kromosom dalam sel tubuh manusia yang berisi informasi genetik
- c. 23 bab (kromosom) terdiri dari sejumlah halaman resep (DNA coding /intron) dan halaman di antara (non- coding /ekson) DNA
- d. Beberapa bab berisi banyak halaman sementara yang lain hanya memiliki beberapa halaman. Beberapa kromosom berukuran besar dan mengandung ribuan gen dan DNA non coding sementara yang lainnya jauh lebih kecil.
- e. Gen adalah bagian DNA yang mengkode protein yang dibutuhkan tubuh kita untuk berfungsi.
- f. Kata-kata dalam gen menunjukkan bahwa semua kata terdiri dari tiga huruf (triplet) seperti AGT, GGT, ACT, CAA dll.
- g. Ada empat huruf yang digunakan dalam buku genetika, yaitu: A, T, C, & G

Sama seperti membaca kata-kata di halaman buku memungkinkan pemahaman pesan dari penulis, tubuh juga mampu membaca triplet dalam gen (yang disebut kodon) untuk membuat protein yang dibutuhkan sel – sel kita untuk bekerja. Sel kita tidak membutuhkan semua instruksi setiap saat. Halaman-halaman buku genetik kita bisa ditutup dan dibuka kembali saat dibutuhkan. Setiap jenis sel dapat memiliki bagian yang berbeda dari buku genetik yang dibuka atau ditutup karena sel yang berbeda melakukan pekerjaan yang berbeda dalam tubuh kita. Gen mana yang dihidupkan atau dimatikan dapat dipengaruhi oleh diet kita, paparan bahan kimia, olahraga, penuaan, dan pesan dari gen lain dalam tubuh.



11Gambar 1.2 Terminologi Genetik dan Buku Kehidupan (Ilustrasi diambil dari buku Genom, Matt Ridley)

Tiap cerita dalam “Halaman” tadi, tersusun dari paragraf-paragraf disebut EKSON (berisi sekuens pengkodean gen yang berisi informasi yang diperlukan untuk menyandikan protein) dan paragraf yang diselingi dengan catatan kaki, disebut INTRON (urutan nukleotida yang ditemukan dalam gen dan hilang saat penyambungan RNA ketika sebuah molekul RNA matang).

Secara harfiah penyamaan genom dengan sebuah buku, memang demikian adanya. Dapat dilihat, sebuah buku berisi serangkaian informasi digital, yang ditulis secara linier, satu dimensi, searah dan didefinisikan melalui suatu kode yang memiliki arti melalui sekumpulan simbol abjad, kemudian terangkai membentuk sebuah kalimat, paragraf, bab dan seterusnya dengan sejumlah kumpulan simbol abjad lain. Demikian pula halnya dengan genom. Yang membedakan adalah cara membacanya, jika pada buku dibaca dari kiri ke kanan, namun pada genom di beberapa bagian dibaca dari kiri ke kanan, tetapi di bagian lain dibaca dari kanan ke kiri, tapi tidak pernah bolak balik pada bagian yang sama

Genom adalah prototype buku yang sangat pintar, sebab di kondisi yang tepat genom mampu menyalin dan membaca diri sendiri. Dalam kejadian aslinya peristiwa penyalinan itu dikenal sebagai TRANSKRIPSI, sedangkan peristiwa pembacaan dikenal TRANSLASI. Prosesnya berlangsung teratur, keempat basa menuruti aturan: Basa A berpasangan dengan T, dan G dengan C. Perpasangan tadi membentuk susunan yang dikenal dengan DOUBLE HELIX, atau heliks pilinan rangkap dua, saling terpilin dengan untai komplementer pasangannya (5'-ATG-3' dan 3'-TAC-5')

Alur informasi genetik diketahui urutannya setelah DNA disalin menjadi RNA, Salinan ini kemudian menempatkan diri bersama segumpal protein dan beberapa RNA lain dalam mesin yang dikenal ribosom sebagai tempat terjadinya sintesis protein, dimana mesin ini menerjemahkan resep DNA menjadi protein (Gambar 1.3).



Gambar 1.3 Alur informasi genetik 1

Gambar 1.3 menggambarkan elemen penting dari kehidupan disini yaitu jembatan dua jenis bahan kimia, yakni protein dan DNA. Jika protein diistilahkan sebagai sesuatu yang mewakili sifat kimia, hidup, bernapas, metabolisme dan perilaku, dimana ahli biologi menyebutnya FENOTIP. Maka sebaliknya DNA mewakili informasi, melaksanakan proses replikasi, kawin atau bereproduksi, dan ahli biologi menyebutnya GENOTIP. Pembahasan mengenai kedua istilah ini akan lebih jelas diuraikan di bab berikutnya.

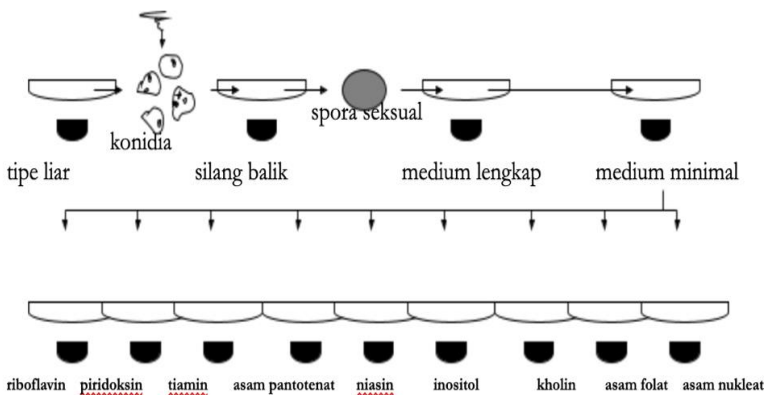
Di pembahasan sebelumnya atas telah kita katakan bahwa sejumlah asam amino dengan urutan (sekuens) tertentu akan menyusun sebuah molekul protein. Namun, setiap molekul protein sendiri dapat dilihat sebagai gabungan beberapa subunit yang dinamakan polipeptida. Oleh karena itu, muncul pertanyaan tentang hakekat sebuah gen : tiap gen menyandi satu protein ataukah tiap gen menyandi satu polipeptida ?

Perkembangan konsep tentang gen dapat diikuti semenjak awal abad ke-20 ketika seorang dokter sekaligus ahli biokimia dari Inggris, Sir Archibald E. Garrod, mengajukan konsep satu gen mutan - satu hambatan metabolisme. Garrod mempelajari sejumlah penyakit metabolik bawaan pada manusia dan menyimpulkan bahwa setiap gangguan metabolisme bawaan yang menimbulkan penyakit tertentu, misalnya alkaptonuria, disebabkan oleh satu gen mutan resesif.

Sekitar 50 tahun kemudian dua orang peneliti, G. W. Beadle dan E.L. Tatum, mempelajari mutasi gen pada jamur *Neurospora crassa* dengan menumbuhkan berbagai strain mutan hasil iradiasi menggunakan sinar X atau sinar ultraviolet pada medium lengkap dan medium minimal. Medium minimal adalah medium untuk pertumbuhan mikroorganisme yang hanya mengandung garam-

garam anorganik, sebuah gula sederhana, dan satu macam vitamin. Mutan yang digunakan adalah mutan dengan hanya satu kelainan, yang untuk mendapatkannya dilakukan silang balik dengan strain tipe liar. Mutan hasil silang balik dengan nisbah keturunan tipe liar : mutan = 1 : 1 dipastikan sebagai mutan dengan hanya satu kelainan (mutasi).

Strain tipe liar, sebagai kontrol, mampu tumbuh baik pada medium lengkap maupun pada medium minimal, sedangkan strain mutan hanya mampu tumbuh pada medium lengkap. Strain-strain mutan ini kemudian dianalisis lebih lanjut untuk mengetahui macam faktor pertumbuhan yang diperlukannya dengan cara melakukan variasi penambahannya ke dalam medium minimal. Sebagai contoh, mutan yang hanya tumbuh pada medium minimal yang ditambah dengan tiamin adalah mutan yang mengalami mutasi pada gen untuk biosintesis tiamin. Dengan cara seperti ini Beadle dan Tatum memperlihatkan bahwa tiap mutasi menyebabkan kebutuhan akan pemberian satu macam faktor pertumbuhan. Selanjutnya, dengan mengorelasikan hasil analisis genetik dengan hasil analisis biokimia terhadap strain-strain mutan *Neurospora* tersebut dapat diketahui bahwa tiap mutasi menyebabkan hilangnya satu aktivitas enzim. Maka, konsep satu gen mutan – satu hambatan metabolisme bergeser menjadi satu gen – satu enzim (Gambar 1.4)



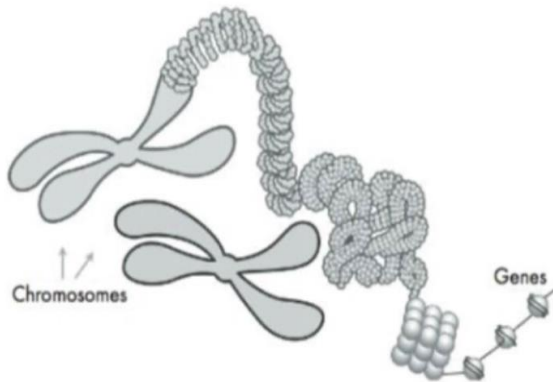
1Gambar 1.4 Diagram percobaan yang membuktikan satu gen-satu enzim (Sumber: Buku dasar Genetika)

Dalam perkembangan berikutnya, setelah diketahui bahwa sebagian besar enzim tersusun dari beberapa polipeptida, dan masing-masing polipeptida merupakan produk gen yang berbeda, maka konsep terbaru tentang gen yang dianut hingga kini adalah satu gen - satu polipeptida. Sebagai contoh, enzim triptofan sintetase pada *Escherichia coli* terdiri atas dua buah polipeptida, yaitu polipeptida α dan polipeptida β . Polipeptida α merupakan produk gen *trpA*, sedangkan polipeptida β merupakan produk gen *trpB*.

1.2 Kromosom, Gen, dan DNA dalam Tubuh

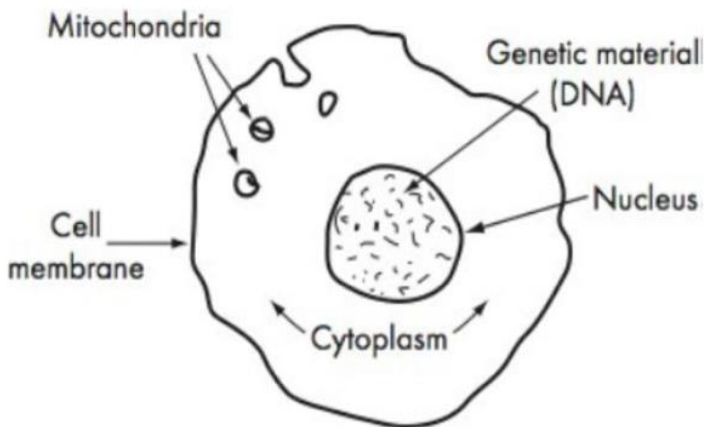
Tubuh kita terdiri dari jutaan sel. Setiap sel berisi salinan lengkap dari 'Buku Kehidupan' genetik individu. Kromosom dapat dianggap terdiri dari untaian gen (berupa DNA yang mengkode protein) dengan DNA non-coding di antara mereka. Kromosom, termasuk gen, tersusun atas zat kimia berupa DNA (atau ADN yaitu Asam deoksiribonukleotida).

Kromosom adalah untaian DNA yang sangat panjang, melingkar seperti bola benang seperti yang ditunjukkan pada gambar 1.5. Kromosom terdapat dalam inti semua tubuh sel kecuali sel darah merah yang tidak memiliki nucleus dan karena itu tidak berisi kromosom.



1Gambar 1.5 Kromosom sumber: www.genetics.edu.au

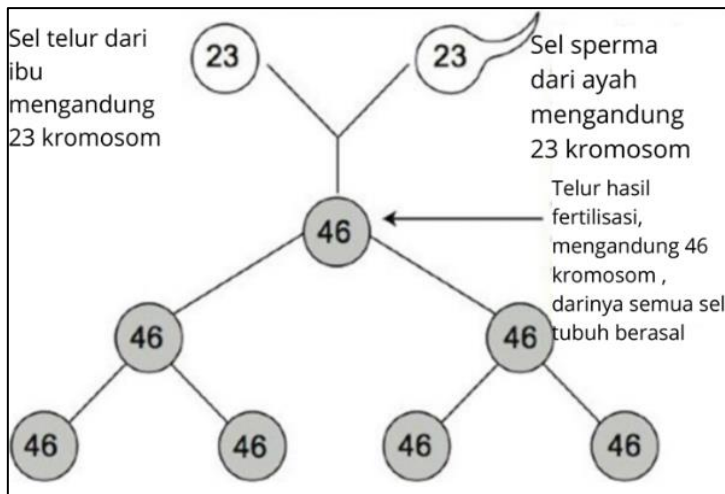
Tempat lain dalam sel dimana DNA ditemukan adalah di kompartemen yang sangat kecil yang disebut mitokondria (pusat energi sel) yang ditemukan tersebar di luar nukleus (Gambar 1.6). DNA dalam mitokondria jauh lebih kecil dan memiliki sangat sedikit DNA non-coding.



Gambar 1.6 Struktur dasar sel (manusia) (Sumber: www.genetics.edu.au)

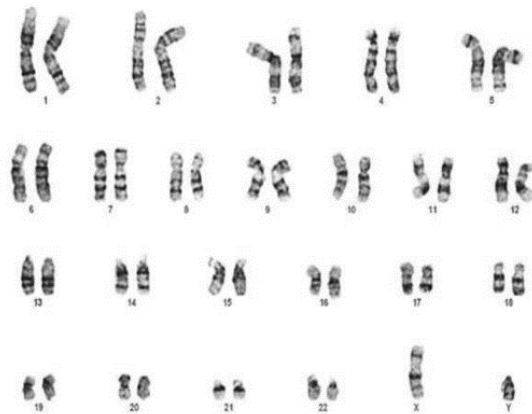
a. Kromosom

Ada 46 kromosom yang terkandung dalam inti dari sel-sel tubuh (somatik) dan sel kelamin. Jumlah tersebut diperoleh dari 23 berasal dari sel telur ibu dan 23 berasal dari sperma ayah (proses ini diperoleh dari peristiwa meiosis). Di waktu fertilisasi, sel telur dan sel sperma bergabung dan membentuk zigot (pemula bentuk bayi). Sel-sel bayi sekarang memiliki 46 kromosom, terdiri dari 23 pasang, sama seperti orangtuanya (Gambar 1.7)



Gambar 1.7 Proses Fertilisasi pada manusia (set kromosom diploid)

Seiring bertambahnya usia dan pertumbuhan, sel-sel kita terus membelah untuk membentuk sel-sel baru. Selama proses pembelahan ini, masing-masing kromosom tipis panjang menggulung rapat, sehingga masing-masing dari 46 kromosom individu dalam nukleus menjadi struktur berbentuk batang dan dapat dilihat saat menggunakan sebuah mikroskop.



1Gambar 1.8 Kromosom dari kariotip laki-laki, XY (Gambar diambil dari Micale MA, <http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-262-9>)

Di laboratorium pengujian genetik, kromosom dapat diwarnai (diwarnai dengan pewarna khusus) untuk menghasilkan pola pita yang khas dan berbaris dalam urutan ukuran. Uji ini menghasilkan apa yang disebut kariotipe (kariotipe akan dijelaskan lebih rinci di bab berikutnya). Pola-pola ini memungkinkan laboratorium untuk mengecek ukurannya dan struktur dari setiap kromosom.

Gambar 1.8 menunjukkan kariotipe kromosom berpita di mana setiap kromosom telah diberi nomor dari yang terbesar (nomor kromosom 1) hingga yang terkecil (nomor kromosom 22) dan disusun berpasangan menurut ukuran. Kromosom bernomor ini disebut autosom. Ada dua kromosom yang diberi label X dan Y. Ini adalah kromosom seks. Kromosom seks inilah yang menentukan apakah kromosom itu berasal dari laki-laki atau perempuan.

Pada wanita, sel-sel dalam tubuh memiliki 46 kromosom (44 autosom ditambah dua salinan kromosom X). Mereka dikatakan memiliki 46,XX kariotipe. Telur (sel reproduksi wanita)

berbeda karena hanya mengandung setengah dari kromosom (23 terdiri dari 22 kromosom bernomor dan satu kromosom X).

Pada laki-laki, sel-sel dalam tubuh memiliki 46 kromosom (44 autosom ditambah kromosom X dan Y). Mereka dikatakan memiliki 46,XY kariotipe. Sperma (sel reproduksi pria) berbeda karena hanya mengandung setengah dari kromosom (23 terdiri dari 22 kromosom bernomor dan X kromosom atau kromosom Y).

b. Gen

DNA yang menyusun setiap kromosom biasanya tergulung rapat. Jika kita membayangkannya terbentang, itu akan terlihat seperti manik-manik pada tali:

- Masing-masing manik-manik ini disebut gen
- Setiap gen adalah instruksi untuk protein tertentu
- Ribuan gen membentuk setiap kromosom
- Di antara gen adalah segmen DNA noncoding.

Karena kromosom berpasangan, ada juga dua salinan dari masing-masing gen. Pengecualian untuk aturan ini berlaku untuk gen yang dibawa pada kromosom seks, X dan Y. Karena pria hanya memiliki satu salinan kromosom X, mereka hanya memiliki satu salinan dari semua gen yang dibawa pada kromosom X. Wanita memiliki dua salinan kromosom X dalam sel mereka sehingga mereka memiliki dua salinan dari semua gen yang dibawa pada kromosom X.

Untuk menyesuaikan fakta bahwa wanita memiliki dua kromosom X dengan banyak gen sedangkan pria hanya memiliki satu, salah satu kromosom X wanita adalah dimatikan atau tidak aktif di setiap selnya. Ada sangat sedikit gen pada kromosom Y dan perannya terutama untuk membuat seseorang menjadi laki-laki, sehingga tidak diperlukan dalam sel wanita (pembahasan ini akan dibahas lebih rinci di bab 4)

Gen merupakan urutan basa spesifik. pada DNA yang mengkode RNA. Apabila gen tersebut mengkode protein maka akan terjadi proses yang disebut dengan ekspresi gen. Posisi spesifik dari suatu gen di dalam kromosom disebut dengan lokus.

Adanya variasi alel pada suatu gen disebabkan oleh adanya variasi pada urutan basa di lokus yang sama pada suatu kromosom homolog. Disini saya memberinya dalam contoh yang lebih mudah dimengerti yaitu gen warna pada suatu tanaman, dimana terdapat dua warna bunga yaitu merah dan putih. Warna merah disebabkan oleh alel dominan A sedangkan warna putih disebabkan oleh alel resesif a. Diketahui gen pengatur warna bunga terletak di lokus X dari salah satu kromosom tumbuhan. Hasil analisis urutan basa DNA menunjukkan bahwa kromosom dengan alel A mampu memproduksi protein yang berperan sebagai enzim dan berperan dalam sintesis pigmen warna merah. Alel a merupakan bentuk mutan dari alel A, mutasi ini menyebabkan alel a tidak mampu memproduksi enzim yang berperan dalam produksi pigmen warna merah. Tumbuhan dengan bunga berwarna merah akan terbentuk apabila tanaman memiliki sepasang atau satu alel dominan A dan akan berwarna putih jika memiliki sepasang alel resesif a. ...

Untuk lebih mengerti lagi bagaimana gen dalam mengatur ekspresi, sekarang kita membahas fungsi dari gen *proto-onkogen* pada sel normal dan jika terjadi mutasi. Berdasarkan hasil temuan, proto-onkogen diketahui berhubungan dengan faktor pertumbuhan (memiliki protein yang merangsang terjadinya pembelahan sel), dan juga protein lainnya yang mempengaruhi fungsi dari faktor pertumbuhan tadi, di lain hal sasarannya yaitu pada siklus sel. Peristiwa mutasi yang terjadi pada proto-onkogen yaitu mengganggu pertumbuhan sehingga menjadi pertumbuhan yang tidak terkendali. Sama halnya dengan keberadaan gen supresi tumor, jika dalam keadaan normal proteinnya mampu menekan pembelahan sel, tetapi jika kemudian terjadi mutasi berakibat pada hilangnya kemampuan sel menekan pembelahan sel yang akan mengaktifkan gen onkogen, dan muncullah pertumbuhan sel kanker.

Istilah yang seringkali digunakan untuk menjelaskan pengaruh dari gen-gen tertentu terhadap fenotip yaitu *ekspresipitas dan penetransi*. Sebuah gen dikatakan mempunyai ekspresipitas variabel apabila derajat hadirnya gen yang memiliki ekspresipitas variabel itu tidak selalu menunjukkan pengaruh fenotip yang tidak dapat diketahui, maka gen tersebut memiliki penetransi tidak

komplis. Sebagai contoh sebuah gen dominan yang ada pada satu individu hanya menunjukkan pengaruh fenotip 70%, maka gen dominan tadi disebut memiliki penetransi 70%. Akan tetapi tidaklah mudah untuk bisa mendeteksi keberadaan gen demikian itu. Keadaan bisa berubah dengan hadirnya faktor lingkungan yang bisa menimbulkan perubahan fenotip yang tidak hereditas, atau lebih dikenal dengan istilah *fenokopi*. Seringkali fenokopi ini susah dibedakan dengan akibat gen mutan. Sebagai contoh, *epilepsi* ekspresinya bisa muncul karena memang ada riwayat penyakit keturunan, tetapi seperti diketahui bahwa juga bisa muncul karena pengaruh lingkungan. Yang bisa dilakukan adalah konseling dapat membantu memberikan diagnosa dengan meneliti riwayat dari silsilah keluarganya.

c. DNA

DNA adalah materi genetik di sebagian besar organisme, kita akan melihat fungsi yang harus dapat dilakukan molekul sebagai materi genetik. Dalam beberapa dekade pertama gen diperkenalkan sebagai faktor yang diturunkan dari generasi ke generasi, hanya sedikit yang terungkap tentang sifat molekulernya. Tetapi ketika disepakati bahwa gen, sebagai bahan genetik yang sekarang menjadi DNA, harus mampu melakukan tiga fungsi utama.

1. Materi genetik harus mampu menyimpan informasi genetik dan mampu meneruskan informasi tersebut dari tetua kepada keturunannya, dari generasi ke generasi dengan tepat. Fungsi ini merupakan fungsi genotipik, yang dilaksanakan melalui replikasi..
2. Materi genetik harus mengatur perkembangan fenotipe organisme. Artinya, materi genetik harus mengarahkan pertumbuhan dan diferensiasi organisme mulai dari zigot hingga individu dewasa. Fungsi ini merupakan fungsi fenotipik, yang dilaksanakan melalui ekspresi gen....
3. Materi genetik sewaktu-waktu harus dapat mengalami perubahan sehingga organisme yang bersangkutan akan mampu beradaptasi dengan kondisi lingkungan yang berubah. Tanpa perubahan semacam ini, evolusi tidak

akan pernah berlangsung. Fungsi ini merupakan fungsi evolusioner, yang dilaksanakan melalui peristiwa mutasi....

Ada lebih dari 20.000 gen yang ditemukan dalam DNA setiap orang. Setiap gen memiliki lokasi spesifiknya sendiri pada kromosom atau pada DNA mitokondria dan gen (DNA pengkode) ditambah DNA nonkode yang membentuk genom seseorang. Kromosom terdiri dari dua rantai DNA yang berjalan dalam arah yang berlawanan. Basis berpasangan untuk membentuk anak tangga yang dipelintir membentuk heliks ganda (Gambar 1.9)

Komposisi Kimia Asam Nukleat

Hasil analisis kimia asam nukleat menunjukkan bahwa makromolekul ini tersusun dari subunit-subunit berulang (monomer) yang disebut nukleotida sehingga asam nukleat dapat juga dikatakan sebagai polinukleotida. Nukleotida yang satu dengan nukleotida berikutnya dihubungkan oleh ikatan fosfodiester yang sangat kuat. Tiap nukleotida terdiri atas tiga komponen, yaitu gugus fosfat, gula pentosa (gula dengan lima atom karbon), dan basa nukleotida atau basa nitrogen (basa siklik yang mengandung nitrogen). Pada DNA basa nitrogen berikatan secara kimia dengan gula pentosa membentuk molekul yang disebut nukleosida sehingga setiap nukleotida pada DNA dapat disebut juga sebagai nukleosida monofosfat..

Gula pentosa pada DNA adalah 2-deoksiribosa, sedangkan pada RNA adalah ribosa. Menurut kebiasaan, penomoran atom C pada gula pentosa dilakukan menggunakan tanda aksen (') untuk membedakannya dengan penomoran atom C pada basa nitrogen. Atom C pada gula pentosa yang berikatan dengan basa nitrogen ditentukan sebagai atom C pertama (1'). Atom C nomor 2' pada DNA tidak mengikat gugus OH seperti halnya pada RNA, tetapi mengikat gugus H sehingga gula pentosanya dinamakan deoksiribosa..

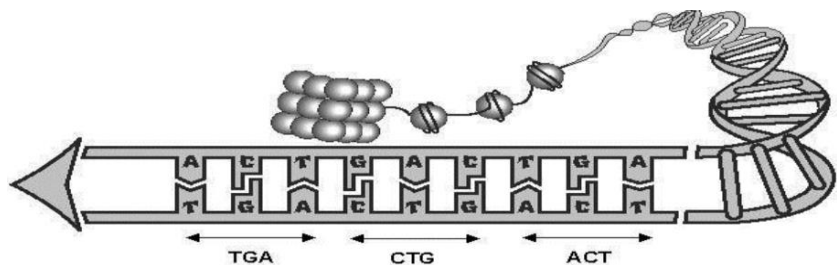
Sementara itu, basa nitrogen ada dua macam, yakni basa dengan cincin rangkap atau disebut purin dan basa dengan cincin tunggal atau disebut pirimidin. Basa purin, baik pada DNA maupun RNA, dapat berupa adenin (A) atau guanin (G), sedangkan basa

pirimidin pada DNA dapat berupa sitosin (C) atau timin (T). Pada RNA tidak terdapat basa timin, tetapi diganti dengan urasil (U)..

Biasanya DNA mempunyai struktur sebagai molekul polinukleotida untai ganda, sedangkan RNA adalah polinukleotida untai tunggal. Ini merupakan perbedaan lain di antara kedua macam asam nukleat tersebut.

Pasangan basa mengikuti pola dimana basa A hanya dapat berpasangan dengan basa T dan basa G hanya dapat berpasangan dengan basa C. Kira-kira tiga miliar dari pasangan basa ini membentuk genom manusia. Kode DNA kita terdiri dari kombinasi tiga dari empat 'huruf' kimia yang disebut triplet. terdiri dari kombinasi tiga dari empat 'huruf' kimia yang disebut triplet (dikenal dengan sebutan 'kodon'). Setiap kodon memberitahu sel untuk menghasilkan asam amino tertentu, blok bangunan protein. Urutan kata tiga huruf dalam gen memungkinkan sel untuk merakit asam amino dalam urutan yang benar untuk membuat protein.

Hanya sekitar 1% dari keseluruhan DNA dalam sel manusia yang terdiri dari gen yang mengandung kode informasi untuk membuat protein. Sisanya 99% DNA tidak mengandung informasi untuk protein dan dulu disebut sampah DNA. DNA nonkode ini memisahkan gen satu sama lain di sepanjang kromosom dan ada semakin banyak bukti bahwa ia memiliki peran dalam mengubah gen on dan off. Oleh karena itu, DNA non-kode ini memiliki fungsi kontrol dalam genom.



1Gambar 1.9. Basa DNA berpasangan untuk membuat gen (Screenshoot gambar diambil dari www.genetics.edu.au)

d. Variasi DNA

Kita semua memiliki variasi kecil dalam kode genetik kita. Itulah mengapa kita semua unik. Bahkan kembar identik pun memiliki beberapa variasi dalam DNA mereka pada saat mereka lahir. Karena kita mewarisi gen kita dari orang tua kita, anggota keluarga yang sama berbagi DNA mereka termasuk variasinya.

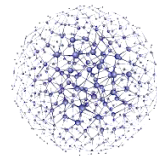
Dari ilustrasi buku kehidupan diawal, disebutkan Kesalahan eja dari huruf-huruf sama halnya dengan kesalahan pembacaan pada saat replikasi, sehingga disamakan dengan variasi gen. Mungkin ada variasi dalam urutan huruf dalam pesan gen; basa nukleotida (A, G, T atau C) dapat hilang (disebut DELESI) atau basa dapat ditambahkan (disebut INSERSI) dan ini dapat berupa satu atau banyak basa DNA.

Variasi dalam kode DNA dapat terjadi selama hidup kita karena berbagai alasan termasuk paparan radiasi, bahan kimia tertentu, kebetulan atau faktor lain yang tidak diketahui. Penuaan adalah salah satu penyebab paling umum dari variasi genetik. Sepanjang hidup kita, sel-sel kita terus-menerus diganti.

Gen dalam DNA kita memberikan instruksi untuk protein, yang merupakan blok bangunan sel yang membentuk tubuh kita. Mungkin ada variasi kecil dalam gen kita yang dapat mempengaruhi bagaimana tubuh kita tumbuh dan berkembang. Umumnya, variasi ini tidak berdampak pada kesehatan kita dan disebut varian netral atau polimorfisme. Karena tiap individu memiliki dua salinan dari setiap gen, jika satu salinan memiliki variasi yang membuatnya rusak dan salinan lainnya berfungsi, maka individu mungkin tidak mengalami masalah.

Kita semua dilahirkan dengan variasi gen dan terkadang ini bisa bermanfaat atau tidak menimbulkan masalah. Ketika variasi gen hadir dalam sel telur atau sperma, itu dapat diteruskan ke anak-anak (diwariskan). Dalam kasus lain, variasi gen baru dapat muncul dalam sel telur atau sperma. Ini disebut *de novo* perubahan. Orang yang muncul dari sel telur atau sperma itu akan menjadi yang pertama dalam keluarga yang memiliki perubahan DNA yang kemudian dapat diturunkan kepada anak-anaknya dan generasi mendatang.

Beberapa variasi gen membuat gen tersebut rusak sehingga pesan tidak terbaca dengan benar atau tidak terbaca sama sekali oleh sel. Variasi dalam gen yang membuatnya rusak disebut varian patogen atau mutasi. Mutasi salah satunya disebabkan kesalahan ketika gen direplikasi, terkadang ada huruf (basa) terlewatkan atau salah pilih. Kadang-kadang seluruh kalimat atau seluruh paragraph terduplikasi, terabaikan atau terbalik. Banyak mutasi yang membahayakan tetapi juga tidak bermanfaat. Mutasi yang dialami oleh spesies manusia secara kumulatif mencapai seratus per generasi, dan ini mungkin tidak banyak pengaruhnya mengingat dalam genom manusia terdapat lebih dari sejuta kodon. Meskipun demikian, satu kesalahan saja di tempat sekuens gen akan berakibat fatal.



BAB II

PELAKSANAAN MEWARISKAN SIFAT DALAM KETURUNAN

Setelah membaca uraian sebelumnya yaitu hubungan DNA , gen dan kromosom, bisa diketahui bahwa fungsi utama gen ialah menyimpan resep untuk pembuatan protein. Oleh karena itu seringkali kita mendengar Gen adalah pusat informasi hereditas. Protein melangsungkan banyak proses kimia, pembentukan struktur dan fungsi pengaturan banyak hal dalam tubuh kita: protein membentuk rambut, warna dan tipe rambutnya, dan wujud resep gen tadi akan terekspresi setelah protein itu diterjemahkan dari sandi genetik.

Selanjutnya, bagaimana pelaksanaan mewariskan sifat dari gen tersebut? Jawabannya adalah dengan melaksanakan pembelahan sel, meiosis dan mitosis; dimana meiosis berlangsung pada saat peristiwa gametogenesis (pembentukan sel gamet), sedangkan mitosis berlangsung pada peristiwa fertilisasi. Perlu diketahui bahwa mitosis berkaitan dengan sel somatik (sel tubuh) dimana satu anakan akan memperoleh satu set kromosom haploid(n) menjadi diploid ($2n$) yaitu sepasang kromosom yang diterima dari kedua orang tuanya. Sedangkan sel kelamin (gamet) hanya mengandung separuh dari jumlah kromosom yang terdapat dalam sel somatik, yaitu haploid (n) kromosom. Oleh karena itu gen yang terdapat pada kromosom juga ikut diturunkan pada waktu kromosom mengalami pembelahan sel. Oleh karenanya ketika sel sperma dari ayah membawa haploid kromosom dan sel telur dari ibu juga membawa haploid kromosom kemudian akan menghasilkan anakan atau individu baru yang membawa satu set

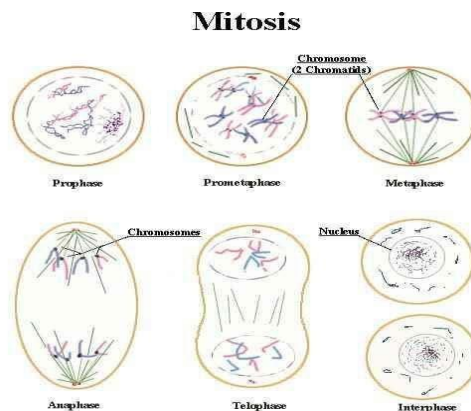
kromosom haploid, set kromosom manusia kembali utuh menjadi 46 jumlah kromosomnya.

Namun sebelum pembelahan sel, dilakukan replikasi materi genetik. Setelah itu maka materi genetik selanjutnya diwariskan kepada keturunannya melalui suatu pola pewarisan tertentu. Banyak yang beranggapan bahwa waktu replikasi selama meiosis bertepatan dengan waktu profase atau awal metafase (Nusantari, 2012). Konsep yang benar adalah bahwa DNA bereplikasi selama interfase pra-meiosis I (Gardner et al., 1991). DNA tidak bereplikasi dalam profase I atau metafase I selama meiosis I. Demikian pula, DNA tidak bereplikasi antara telofase I dan profase II atau selama metafase II meiosis I. Tetapi di bab ini tidak diuraikan tentang replikasi materi genetik tersebut, kalian bisa membaca materi ini di buku Genetika dasar (materi genetik, replikasi dan ekspresinya)

2.1 PEMBELAHAN SEL

1. Mitosis

Gamet betina setelah dibuahi oleh gamet jantan akan bersifat diploid ($2n$) dan dinamakan zigot. Dalam perkembangannya, zigot ini akan membelah berkali-kali dan proses pembelahan sel ini dinamakan mitosis. Mitosis berlangsung dalam beberapa fase, ialah interfase, profase, metafase, anafase, dan telofase (Gambar 2.1)



1Gambar 2.1 Peristiwa Mitosis (Sumber: Buku dasar Genetika)

- a. Interfase. Sel siap untuk mulai membelah, tetapi belum memperlihatkan kegiatan membelah. Inti sel nampak keruh, lambat laun nampak benang-benang kromatin yang halus.
- b. Profase. Benang-benang kromatin makin menjadi pendek, sehingga menjadi tebal. Terbentuklah kromosom-kromosom. Tiap kromosom lalu membelah memanjang dan anakan kromosom ini dinamakan kromatid. Dinding inti mulai menghilang. Sentriol (bentuk seperti bintang dalam sitoplasma) juga membelah.
- c. Metafase. Kromosom-kromosom menempatkan diri di bidang tengah dari sel.
- d. Anafase. Sentromer membelah dan kedua buah kromatid memisahkan diri dan bergerak menuju ke kutub berlawanan. Tiap kromatid hasil pembelahan itu memiliki sifat keturunan yang sama. Mulai saat ini kromatid-kromatid itu berlaku sebagai kromosom baru.
- e. Telofase. Di tiap kutub sel terbentuk stel kromosom yang identik. Serabut gelendong inti lenyap dan dinding inti terbentuk lagi. Kemudian plasma sel terbagi menjadi dua bagian, proses mana disebut sitokinese. Pada sel hewan sitokinese ditandai dengan terbentuknya dinding pemisah di tengah-tengah sel.

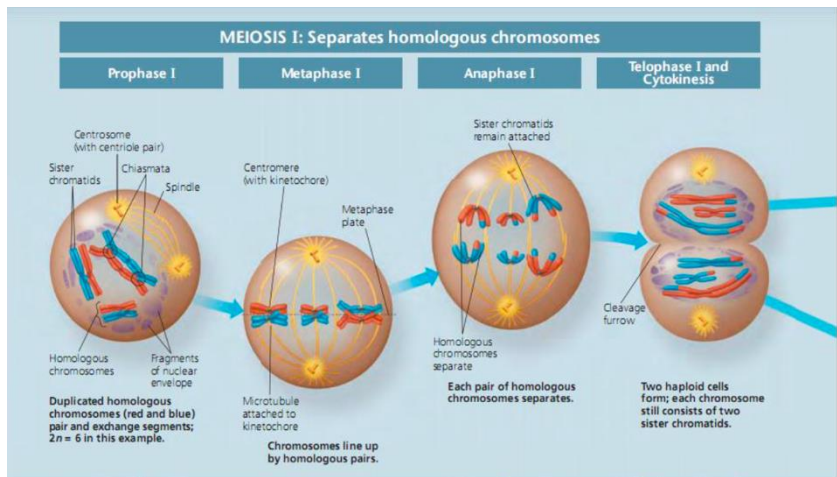
Jelaslah bahwa pada mitosis, tiap sel induk yang diploid ($2n$) menghasilkan dua buah sel anakan yang masing-masing tetap diploid serta memiliki sifat keturunan yang sama dengan sel induknya.

2. Meiosis

Gametogenesis berlangsung di dalam alat reproduksi (gametangium). Gamet bersifat haploid (n) tetapi berasal dari sebuah sel induk diploid ($2n$). Berhubung dengan itu pembentukan gamet harus didahului dengan pembelahan reduksi dari jumlah kromosom dan pembelahan inti lazim disebut meiosis. Berbeda dengan mitosis, meiosis ini berlangsung dalam 2 tingkat (Gambar 2.2), yaitu:

Meiosis I, yang dibedakan atas beberapa fase:

- a. Profase I. ini berbeda dari profase pada mitosis, yaitu bahwa kromosom-kromosom homolog membentuk pasangan, yang dinamakan bivalen. Proses berpasangannya kromosom homolog dinamakan sinapsis. Kemudian setiap anggota bivalen membelah memanjang, sehingga terbentuklah 4 kromatid. Ke empat kromatid pada satu bivalen dinamakan tetrad. Selama sinapsis dapat terjadi pindah silang (“crossing over”), yaitu peristiwa penukaran segmen dari kromatid-kromatid dalam sebuah tetrad.
- b. Metafase I. Bivalen-bivalen menempatkan diri di bidang tengah dari srel secara acakan (random).
- c. Anafase I. sentromer belum membelah. Kini kromosom-kromosom homolog (masing-masing terdiri dari 2 kromatid) saling memisahkan diri dan bergerak menuju ke kutub sel yang berlawanan. Berarti jumlah kromosom telah diparoh, dari keadaan diploid ($2n$) menjadi haploid (n)



1Gambar 2.2 .Meiosis I (Sumber: Biologi Campbell. Edisi-kedelapan)

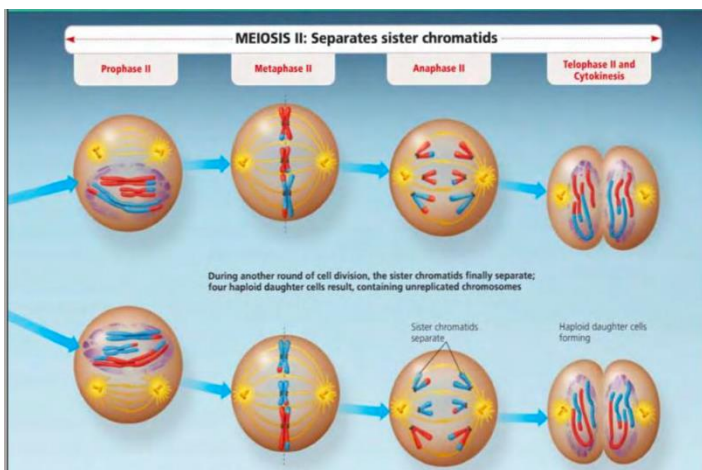
Sekarang berlangsung sitokinesis, sehingga sel induk yang mula-mula diploid itu telah menjadi dua sel anakan masing-masing

haploid. Meiosis I berakhir. Waktu yang pendek antara meiosis I dan meiosis II dinamakan interkinase.

Meiosis II, yang dibedakan atas beberapa fase:

- a. Profase II. Serabut-serabut gelendong terbentuk lagi.
- b. Metafase II. Sentromer-sentromer menempatkan diri di tengah sel.
- c. Anafase II. Sentromer dari tiap kromosom membelah, kromatid-kromatid memisahkan diri dan bergerak ke kutub yang berlawanan dan merupakan kromosom.
- d. Telofase II. Berlangsunglah sitokinese lagi, diikuti dengan terbentuknya dinding inti.

Jadi pada peristiwa meiosis, maka sebuah sel induk diploid akhirnya menghasilkan empat sel anakan masing-masing haploid.



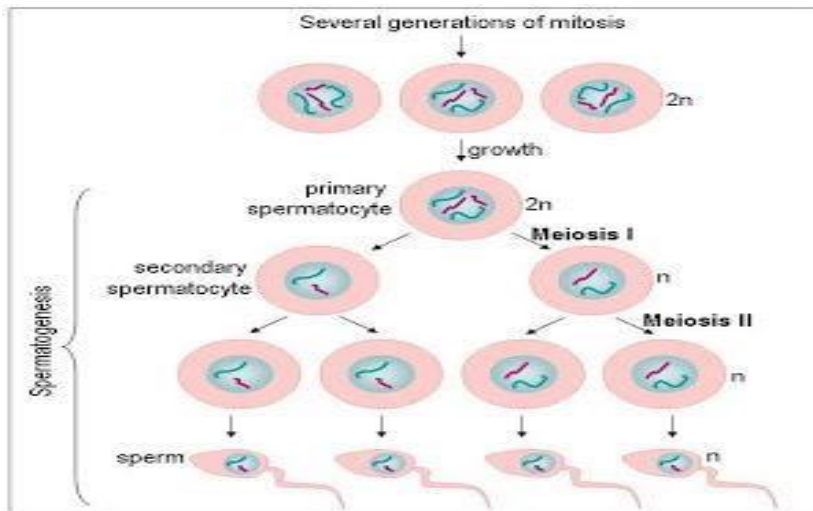
1Gambar 2.3 Meiosis (Biologi Campbell. Edisi-kedelapan)

2.2 GAMETOGENESIS

Hasil akhir dari meiosis biasanya tidak langsung berupa gamet melainkan memerlukan sedikit waktu untuk berkembang menjadi gamet. Proses ini disebut maturasi.

- a. Spermatogenesis ialah gametogenesis pada hewan jantan (mamalia tingkat tinggi: juga termasuk manusia) (Gambar. 2.4)

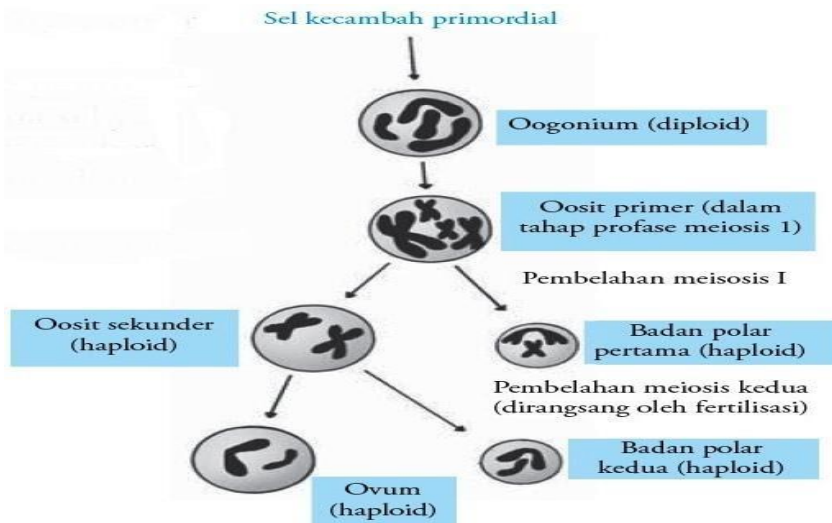
Sel-sel primordial di dalam testis membelah mitose berkali-kali dan membentuk spermatogonium. Selama pertumbuhannya sel ini membentuk sel spermatosit primer (diploid) yang kemudian membelah secara meiosis. Hasilnya berupa dua buah sel spermatosit sekunder yang masing-masing haploid. Selanjutnya sel-sel ini mengalami meiosis II dan menghasilkan 4 spermatid haploid. Selama proses maturasi terbentuklah bagian seperti ekor dan tiap spermatid menjadi gamet jantan yang dinamakan spermatozoon (jamak: spermatozoa).



1Gambar 2.4 Spermatogenesis (Sumber: Buku Dasar Genetika

- b. Oogenesis ialah gametogenesis pada hewan betina (mamalia tingkat tinggi: juga termasuk manusia) (Gambar 2.5).

Sel primordial diploid dalam ovarium (dinamakan oogonium) mengalami pertumbuhan menjadi oosit primer (masih diploid).



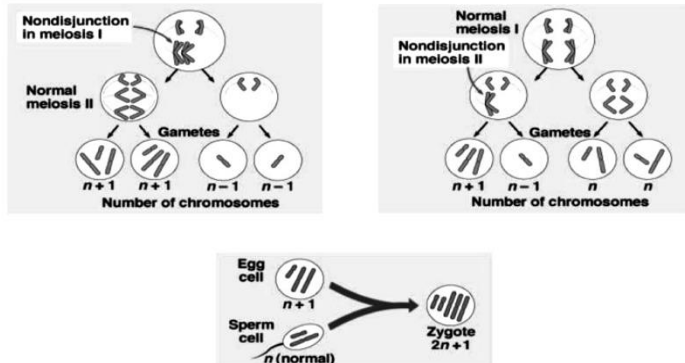
1Gambar 2.5 Peristiwa Oogenesis (Sumber: Buku dasar genetika)

Pada meiosis I jumlah kromosom diparoh, kemudian sel membelah menjadi sebuah sel besar (oosit sekunder) dan sebuah sel kecil (badan kutub primer). Badan kutub mengalami degenerasi (sangat mundur) dan tidak ikut mengambil bagian dalam pembuahan.

Pada meiosis II dari oosit dihasilkan dua buah sel tak sama besar, yang besar disebut ootid, sedang yang kecil adalah badan kutub sekunder. Setelah mengalami pertumbuhan, ootid menjadi gamet betina yang dinamakan sel telur atau ovum. Persatuan gamet jantan dan betina dinamakan fertilisasi. Sel telur yang dibuahi menjadi zigot (bersifat diploid) yang kemudian berkembang menjadi janin (embryo) melalui mitosis berkali-kali.

2.3 Non disjunction

Proses pembelahan sel tadi dapat mengalami beberapa kesalahan yang menyebabkan kegagalan pemisahan kromosom homolog dan dengan demikian keduanya bermigrasi ke kutub yang sama. Peristiwa gagal memisah tersebutlah yang disebut Non disjunction (Gambar 2.6). Akibatnya, dua jenis gamet diproduksi, salah satunya memiliki dua salinan kromosom, sedangkan yang lain tidak memiliki satu. Azigot yang memiliki kromosom kurang dari jumlah diploid normal ($2n-1$) disebut monosomik, dan yang memiliki kromosom ekstra ($2n+1$) adalah trisomik, kedua kondisi tersebut dapat mengembangkan beberapa kelainan yang dapat berakibat fatal.



1Gambar 2.6 Peristiwa non disjunction pada proses meiosis (Sumber gambar diambil dari www.anselm.edu/.../genbio/nondisjunction.jpg)

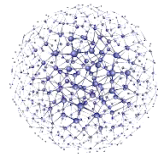
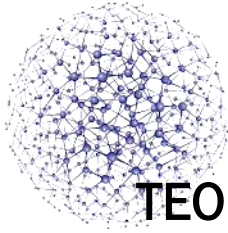
Meiosis adalah proses yang terdiri dari sejumlah titik pemeriksaan (check point) yang mengatur pembelahan sel dalam semua fasenya untuk memastikan bahwa sel-sel akan membelah dan memunculkan yang baru dengan benar tanpa kesalahan. Jika terjadi kesalahan, check point ini harus memperbaikinya. Salah satu dari pos pemeriksaan ini adalah pos pemeriksaan serat spindel yang bertanggung jawab atas tiga langkah prinsip; pembentukan serat gelendong ini, perlekatan kromosom padanya dan pemisahan yang memadai dari kromosom ini. Ketika check

point gagal dalam mewujudkan fungsinya yang benar, itu mengarah ke nondisjunction, sebagai akibat dari pemisahan kromosom homolog yang salah.

Selanjutnya kelainan kromosom akibat peristiwa nondisjunction tadi akan dibahas di bab V. Tabel berikut merupakan kemungkinan peristiwa yang akan terjadi dari peristiwa non disjunction.

11Tabel 1. Kelainan kromosom akibat peristiwa nondisjunction

| Ovum | Sperma | Hasil | Sindrom |
|------------|-----------|------------|--------------|
| 22 AA + XX | 22 AA + X | 44 A + XXX | Wanita super |
| 22 AA + XX | 22 AA + Y | 44 A + XXY | Klinefelter |
| 22 AA + O | 22 AA + X | 44 A + XO | Turner |
| 22 AA + O | 22 AA + Y | 44 A + OY | Letal |
| 23 AA + X | 22 AA + X | 45 A + XX | Down sindrom |
| 23 AA + X | 22 AA + Y | 45 A + XY | downsindrom |



BAB III

TEORI HEREDITAS MENDEL

Pernahkah anda bertanya-tanya mengapa kucing hanya melahirkan anak kucing dan bukan hewan lain? Atau mengapa biji mangga hanya membentuk tanaman mangga dan bukan tanaman lain? Atau tomat yang ditanam tidak memberi rasa pedas dari cabai, melainkan rasa manis? Meskipun kemungkinan variasi rasa ini bisa dilakukan dengan Teknik seleksi, bisa dengan ploidi atau dengan Teknik DNA rekombinan. Tetapi secara alami, tanpa proses sengaja hal tersebut tidak akan terjadi.

Mengingat bahwa prinsip pewarisan ini berlaku bagi semua organisme mahluk hidup, lalu apakah sifat gen keturunannya identik dengan orangtua? Atau apakah mereka menunjukkan perbedaan dalam beberapa dari keturunan mereka? Pernahkah Anda bertanya-tanya mengapa saudara kandung terkadang terlihat sangat mirip satu sama lain? Atau kadang-kadang bahkan sangat berbeda? Disini kita akan meluruskan kembali konsep pewarisan Mendel. Dalam pewarisan sifat-sifat dari dua tetua yang saling berbeda, proses yang terjadi tidak sesederhana seperti pencampuran susu dengan sirup, tidak ada proses pencampuran cairan, juga pencampuran darah; yang terjadi sesungguhnya adalah penggabungan sesaat antara sejumlah benang-benang kecil (kromatin). Ciri atau sifat fenotip yang kemudian muncul adalah merupakan bagian dari berperannya gen-gen tersebut.

Pembahasan di bab ini lebih khusus akan menguraikan proses pewarisan gen dalam keturunan manusia. Namun perlu diketahui diawal, bahwa sifat manusia tidak sepenuhnya mengikuti pola pewarisan mendel.

3.1 Terminologi

Dalam buku pengantar Genetika dasar yang pernah ditulis sebelumnya, telah diuraikan beberapa istilah yang perlu diketahui untuk menjelaskan prinsip-prinsip pewarisan sifat. Dimana, P adalah individu tetua, F1 adalah keturunan generasi pertama, dan F2 adalah keturunan generasi kedua. Selanjutnya, gen D dikatakan sebagai gen atau alel dominan, sedang gen d merupakan gen atau alel resesif. Alel adalah bentuk alternatif suatu gen yang terdapat pada lokus (tempat) tertentu. Gen D dikatakan dominan terhadap gen d, karena ekspresi gen D akan menutupi ekspresi gen d jika keduanya terdapat bersama-sama dalam satu individu (Dd). Dengan demikian, gen dominan adalah gen yang ekspresinya menutupi ekspresi alelnya. Sebaliknya, gen resesif adalah gen yang ekspresinya ditutupi oleh ekspresi alelnya.

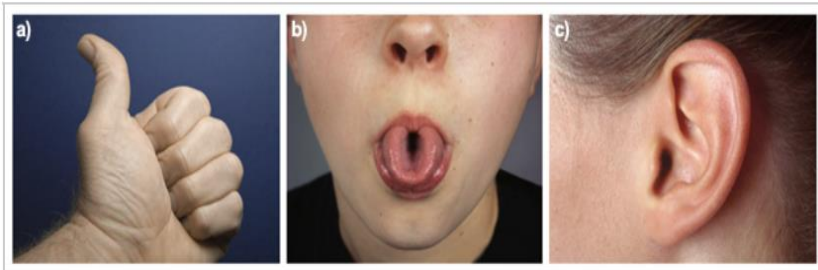
Individu Dd dinamakan individu heterozigot, sedang individu DD dan dd masing-masing disebut sebagai individu homozigot dominan dan homozigot resesif. Sifat-sifat yang dapat langsung diamati pada individu-individu tersebut, yakni tinggi atau pendek, dinamakan fenotipe. Jadi, fenotipe adalah ekspresi gen yang langsung dapat diamati sebagai suatu sifat pada suatu individu. Sementara itu, susunan genetik yang mendasari kemunculan suatu sifat dinamakan genotipe. Pada contoh tersebut di atas, fenotipe tinggi (D-) dapat dihasilkan dari genotipe DD atau Dd, sedang fenotipe pendek (dd) hanya dihasilkan dari genotipe dd. Nampak bahwa pada individu homozigot resesif, lambang untuk fenotipe sama dengan lambang untuk genotipe.



Gambar 3.1 Ciri sifat fisik pada manusia, salah satunya Widow's peak. Pangeran Muda Louis XIII (1603), putra Marie de Medici, dari Prancis. Pangeran muda memiliki titik rambut berbentuk segitiga di tengah dahinya, yang dikenal sebagai widow's peak

3.2 Pola pewarisan pada manusia

Selama lebih dari 100 tahun, para ilmuwan telah menerapkan prinsip-prinsip dasar pewarisan yang dijelaskan Gregor Mendel pada tanaman kacang polong ke sejumlah besar sifat manusia, mulai dari sifat-sifat yang tampaknya tidak penting seperti apakah rambut seseorang membentuk segitiga rambut di dahi (widow's peak) hingga kelainan genetik yang dapat menyebabkan kelemahan, penyakit dan kematian. Banyak dari sifat-sifat ini mudah diamati selama beberapa dekade. Misalnya, warna mata, kemampuan untuk menekuk ibu jari hampir 90 derajat (dikenal sebagai ibu jari hitchhiker), kemampuan untuk menggulung lidah menjadi bentuk U, atau apakah daun telinga seseorang menempel atau bebas, semuanya dianggap memiliki Mendelian sederhana. pola pewarisan (Gambar 3.2).



1Gambar 3.2 Contoh sifat manusia dianggap mengikuti pola pewarisan Mendel. a) ibu jari melengkung b). lidah menggulung c). telinga melekat atau bebas (Sumber: screenshot gambar dari principles of biology from nature education)

Meskipun selama ini yang berlaku masih menggambarkan sifat-sifat umum dari karakteristik pewarisan Mendelian sederhana seperti alel dominan dan resesif dari satu gen, namun kenyataannya pola pewarisan sebagian besar sifat-sifat ini sebenarnya jauh lebih kompleks. Bahkan beberapa sifat yang dianggap memiliki pewarisan yang agak lebih rumit tetapi masih dapat diprediksi, seperti pola kebutakan pria (awalnya dianggap sebagai sifat terkait pada kromosom seks yang diturunkan dari ayah-ibu kepada putranya), ternyata ditentukan oleh interaksi yang jauh lebih kompleks dari banyak gen dan lingkungan, yaitu sifat yang dibatasi oleh jenis kelamin, sehingga kebutakan lebih dominan dijumpai pada laki-laki.

Meskipun pewarisan sifat-sifat fisik ini tidak sesederhana yang kita pikirkan, prinsip dasar genetika Mendel masih dapat memberikan panduan untuk memahami pola pewarisan banyak sifat. Genetika Mendel sangat berguna ketika memahami peran pewarisan dalam penyakit genetik, beberapa di antaranya sebagian besar sesuai dengan pewarisan Mendelian sederhana dari alel dominan dan resesif, seperti penyakit sel sabit dan penyakit Huntington. Penyakit genetik lainnya agak lebih kompleks tetapi masih mengikuti aturan probabilitas dasar. Misalnya, hemofilia A dipengaruhi oleh gen pada kromosom X. Karena laki-laki hanya

memiliki satu salinan kromosom ini (yang lainnya adalah Kromosom Y yang diwarisi dari ayah mereka), mereka akan mengekspresikan fenotipe penyakit jika mereka mewarisi alel pada kromosom X dari ibu mereka. Perempuan, yang memiliki dua salinan X (satu dari setiap orang tua) perlu mewarisi alel penyakit dari kedua orang tua untuk mengekspresikan fenotipe penyakit. Pada tahun 1896, Archibald E. Garrod, seorang dokter di rumah sakit London, mengamati kelainan bawaan langka yang disebut alkaptonuria. Dia menyarankan bahwa kejadian gangguan ini mengikuti pola pewarisan resesif yang dijelaskan oleh Mendel.

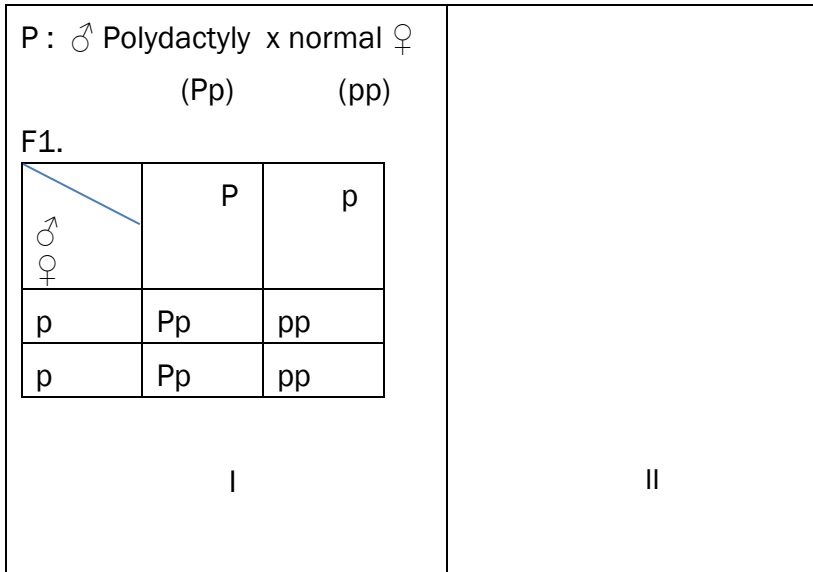
a. Pewarisan monohibrid pada manusia

Pada manusia telah diketahui cukup banyak sifat hereditif (turun temurun), misalnya albino/bulai, jari lebih (polydactili), kemampuan merasakan rasa pahit atau tidak diwaktu tes Phenyl thiocarbamide (PTC), mata biru, rambut ikal, celah langit-langit dan celah bibir, penyakit ayun (epilepsy), kencing manis (diabetes) dan masih banyak contoh lainnya.

Berikut ini digambarkan pola pewarisan tersebut dalam beberapa contoh:

1. Jari lebih (polidactyli) ditentukan oleh gen dominan P, sedang alel resesifnya p menentukan jari normal. Seorang ibu normal, suaminya polydactyly mempunyai 3 orang anak. Anak pertama dan kedua adalah laki-laki polydactyli dan anak ketiga adalah perempuan normal. Bagaimanakah kira-kira genotip dari individu-individu tersebut?

Ibunya normal, berarti mempunyai genotip pp. Ayahnya polydactyli tetapi mempunyai seorang anak perempuan normal. Jadi bisa dipastikan bahwa ayah tersebut memiliki alel gen resesif p dalam genotipnya, sehingga ayah itu heterozigot Pp. dengan demikian gen p dari ayah bertemu dengan gen p dari ibu memperoleh anak perempuan bergenotip pp (normal). Sedangkan anak laki-laki yang polydactyli tentunya adalah heterozigotik Pp (Gambar 3.3).



1Gambar 3.3. Diagram perkawinan dari keluarga polidactily (I) dan Diagram silsilah (Inggrisnya: “pedigree”) dari keluarga polydactyli (II) (Sumber: Suryo, 2013. Genetika)

2. Suatu bahan kimia sintesis Phenyl thiocarbamide (PTC) dapat digunakan untuk menyelidiki apakah orang dapat merasakan rasa pahit ataukah tidak. Orang yang dapat merasakan rasa pahit disebut pengecap (taster) sedangkan yang tidak mampu merasakan apa-apa (tawar) disebut buta kecap (non taster). Kemampuan untuk merasakan rasa pahit ditentukan oleh gen dominan T, sehingga seorang pengecap dapat mempunyai genotip TT atau Tt. Alelnya resesif t menyebabkan orang tidak dapat merasakan pahit dan arena itulah orang buta kecap tadi memiliki genotip tt.

Pada kejadian suami isteri masing-masing pengecap heterozigotik mempunyai 2 anak, yaitu anak laki-laki pengecap dan anak perempuan buta kecap. Berapakah kemungkinannya bahwa anak laki-laki itu pengecap?

Diketahui suami istri pengecap heterozigotik, maka mereka memiliki genotip Tt. Mereka akan menghasilkan keturunan yang kemungkinannya akan terdiri dari $\frac{3}{4}$ bagian berupa anak-anak pengecap dan $\frac{1}{4}$ bagian berupa anak-anak buta kecap. Mereka telah memiliki 1 anak laki-laki pengecap dan 1 anak perempuan buta kecap. Bahwa anaknya laki-laki pengecap itu heterozigotik seperti ayahnya, kemungkinannya adalah $\frac{2}{3}$.

P : ♂ Tt x Tt ♀
 Pengecap pengecap

F1.

| | | | |
|---|---|-----------------------|-----------------------|
| | ♂ | T | t |
| ♀ | | T TT (pengecap) | t Tt (pengecap) |
| | t | Tt (pengecap) | Tt (butakecap) |

//Gambar 3.4. Diagram perkawinan PTC suami istri pengecap heterozigotik (Sumber: Suryo, 2013. Genetika)

3. Kencing manis (Diabetes mellitus). Merupakan penyakit gangguan metabolisme pada tubuh manusia yang disebabkan oleh pankreas kurang memproduksi insulin, sehingga kadar gula dalam darah tinggi sekali dan sebagian dibuang melalui air kencing. Penyembuhannya terbilang sulit, apalagi sudah disertai dengan luka, sehingga penyakit ini bisa dikatakan membahayakan kesehatan manusia. Mulanya penyakit ini

Misalnya kita mengambil dua sifat beda disini yaitu gen penentu kidal dan gen rambut keriting (Gambar 3.6). Diketahui gen kidal adalah resesif bergenotip kd, sifat normalnya ditentukan oleh gen dominan bergenotip Kd. Sedangkan gen rambut keriting genotip Kr dominan terhadap rambut lurus bergenotif resesif kr. Sama halnya dengan tumbuh-tumbuhan dan hewan, maka F2 disinipun akan menghasilkan perbandingan 9:3:3:1. Meskipun dalam kenyataannya akan sulit bahkan sulit mendapatkan perbandingan tersebut mengingat jumlah anak dalam sebuah keluarga relatif kecil. Namun pola pengelompokan bebas alel-alel bisa dilihat mengikuti hukum mendel kedua yaitu pengelompokan gen secara bebas.

Diketahui Gen: Kr = rambut keriting

kr = rambut normal

Kd = kidal

kd = normal

P: KdKdkrkr x kdkdKrKr
 (Kidal,rambut normal) (normal, keriting)

F1. semua KdkdKrkr (kidal, keriting)

F2 ?

Gamet : KdKr, Kdkr, kdKr, kdkr

F2:

| | KdKr | Kdkr | kdKr | kdkr |
|------|----------|----------|----------|----------|
| KdKr | KdKdKrKr | KdKdKrkr | KdkdKrKr | KdkdKrkr |
| Kdkr | KdKdKrkr | KdKdkrkr | KdkdKrkr | KdKdkrkr |
| kdKr | KdkdKrKr | KdkdKrkr | kdkdKrKr | kdkdKrkr |
| kdkr | KdkdKrkr | Kdkdkrkr | kdkdKrkr | kdkdkrkr |

F2: Kd_Kr_ : Kd_krkr : kdKdKr : kdkrkdKd
 Kidal, keriting : kidal normal : normal keriting : kidal,
 keriting
 9 : 3 : 3. : 1

3.3 Sebagian besar sifat manusia dihasilkan dari efek multifaktorial.

Para ahli genetika telah lama mengetahui bahwa sebagian besar sifat manusia dihasilkan dari lebih dari sekadar instruksi bangunan yang dikode dari gen tunggal yang kita kaitkan dengan pewarisan Mendel. Sebagian besar sifat bersifat multifaktorial, artinya beberapa faktor berkontribusi pada fenotipe aktual yang berkembang. Interaksi antar gen dapat berperan dalam memodifikasi fenotipe, dan faktor lingkungan dapat mempengaruhi berbagai fenotipe, termasuk mengubah kemungkinan mengembangkan penyakit yang ditentukan secara genetik.

Kelainan genetik sering dibagi menjadi mendelian dan multifaktorial sifat. Dalam pewarisan Mendel klasik, perubahan fitur yang dapat diamati (fenotipe) muncul sebagai akibat dari mutasi pada satu (dominan) atau keduanya (resesif) salinan gen. Sebaliknya, penyakit multifaktorial seperti diabetes, asma, dan penyakit jantung disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu gen dengan kontribusi dari faktor lingkungan. Sifat multifaktorial ini sering disamakan dengan sifat poligen, kenyataannya bukan hal yang sama.

Penelitian Awal dalam Pewarisan Multifaktorial

Ilmuwan pertama yang mempelajari pewarisan multifaktorial adalah Francis Galton, sepupu Charles Darwin. Seperti rekan sezamannya, Gregor Mendel, Galton mempelajari pewarisan sifat. Namun, tidak seperti Mendel, Galton mengamati apa yang disebutnya "pencampuran" karakter (Galton, 1897). Pencampuran sekarang dikenal sebagai variasi berkelanjutan, menggambarkan gradasi dalam ekspresi di mana fenotipe (seperti tinggi manusia) tidak termasuk dalam kategori yang berbeda. Ketika suatu sifat yang menunjukkan variasi kontinu diplot pada grafik, distribusi

fenotipik membentuk kurva berbentuk lonceng. Dengan demikian, sebagian besar individu memiliki fenotipe menengah, dan sebagian besar individu mengelompok pada rata-rata (Mossey, 1999). Sifat dengan variasi terus menerus disebut juga sifat kuantitatif. Dengan sifat-sifat ini, keterlibatan berbagai faktor genetik dan lingkungan menghasilkan produksi genotipe yang luas.

Sebaliknya, untuk beberapa sifat dengan pewarisan multifaktorial, tidak ada gradasi. Mendel mempelajari apa yang disebut sifat-sifat "nonblending", menempatkan mereka dalam kategori yang berbeda (Olby, 2000). Ciri-ciri ini menunjukkan variasi yang terputus-putus, yang terjadi ketika ada perubahan mendadak dari satu fenotipe ke fenotipe lainnya, seperti pada kacang polong Mendel yang bulat dan keriput. Di sini, tidak ada variasi menengah antara kacang polong bulat dan kacang polong keriput; sebaliknya, kacang polong termasuk dalam satu kategori atau kategori lainnya. Contoh lain dari sifat yang menunjukkan variasi diskontinyu adalah sistem antigen darah ABO manusia.

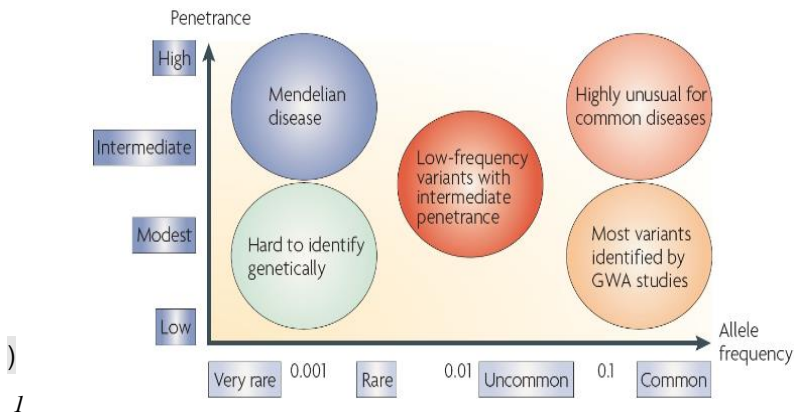
Selama bertahun-tahun, pengikut Mendel dan Galton memperdebatkan apakah teori Mendel atau teori Galton dengan benar menggambarkan pewarisan pada manusia. Meskipun pewarisan Mendel dengan tepat menggambarkan beberapa penyakit dan sifat manusia, itu tidak menggambarkan semuanya. Demikian juga, teori Galtonian tidak cocok untuk semua pengamatan. Hari ini, kita tahu bahwa kedua teori dengan benar menggambarkan pola pewarisan sifat yang berbeda, termasuk berbagai penyakit manusia. Pertanyaan apakah suatu penyakit menunjukkan pola Mendel atau Galton hanya bergantung pada penyakit mana yang sedang kita pelajari.

Penelitian lanjut dalam Warisan Multifaktorial

Pada manusia, ada banyak kelainan lain yang menunjukkan pola pewarisan multifaktorial, seperti multiple sclerosis, diabetes, asma, kanker, dan berbagai cacat lahir. Semua penyakit ini disebabkan oleh interaksi kompleks faktor genetik, seperti variasi jumlah salinan, interaksi epistatik, dan efek pengubah, serta berbagai faktor lingkungan. Dalam kasus dengan

variasi sifat yang terputus-putus, banyak faktor ini mungkin atau mungkin tidak melebihi ambang batas kewajiban, menjadikannya tantangan untuk memprediksi apakah penyakit akan terjadi.

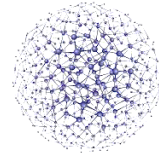
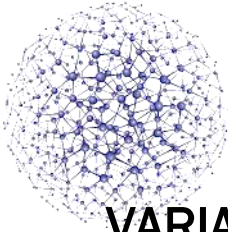
Banyak metode telah dikembangkan untuk mempelajari gangguan kompleks. Salah satu metode yang lebih menjanjikan adalah penggunaan studi asosiasi genome-wide (GWAS) yang mengidentifikasi faktor genetik umum yang mendasari gangguan kompleks utama (Gambar 3.6). Meskipun demikian, masih banyak yang harus dipelajari tentang penyebab dan sifat berbagai kondisi multifaktorial.



1Gambar 3.6 Frekuensi alel, penetrasi, dan penyakit (Sumber: McCarthy, M. I. et al. 2009)

Gambar diatas menggambarkan bahwa Studi asosiasi genome-wide (GWAS) efektif dalam mendeteksi alel umum yang berkontribusi pada komponen warisan penyakit multifaktorial umum. Biasanya, alel yang diidentifikasi dengan pendekatan ini memiliki ukuran efek sederhana yang tidak dapat sepenuhnya menjelaskan kerentanan penyakit. Perbedaan ini mungkin ada karena sulit untuk mengidentifikasi alel langka dengan penetrasi rendah hingga sedang menggunakan GWAS. Penetrasi adalah ukuran proporsi individu dalam populasi yang membawa alel tertentu yang mengekspresikan fenotipe terkait. Berbeda dengan penyakit multifaktorial, penyakit Mendel memiliki penetrasi yang

tinggi dan frekuensi alel yang sangat jarang. Pembahasan multifactorial akan dibahas lagi di bab VII.



BAB IV

VARIASI GENETIK MANUSIA

Variasi urutan DNA kadang-kadang digambarkan sebagai mutasi dan kadang-kadang sebagai polimorfisme. Apa perbedaan antara istilah-istilah ini dan bagaimana penerapannya pada genom manusia? Sebuah mutasi didefinisikan sebagai setiap perubahan dalam urutan DNA jauh dari normal. Ini menyiratkan ada alel normal yang lazim dalam populasi dan bahwa mutasi mengubahnya menjadi varian yang langka dan abnormal. Sebaliknya, polimorfisme adalah variasi urutan DNA yang umum dalam populasi. Dalam hal ini tidak ada alel tunggal yang dianggap sebagai urutan standar. Sebaliknya ada dua atau lebih alternatif yang sama-sama dapat diterima. Titik potong arbitrer antara mutasi dan polimorfisme adalah 1 persen. Artinya, untuk digolongkan sebagai polimorfisme, alel yang paling tidak umum harus memiliki frekuensi 1 persen atau lebih dalam populasi. Jika frekuensinya lebih rendah dari ini, alel dianggap sebagai mutasi.

Jumlah variasi sekuens di berbagai wilayah genom manusia bervariasi menurut urutan besarnya. Mutasi menimbulkan semua variasi, tetapi kelangsungan hidup mereka dalam genom dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk efek pada kemampuan reproduksi, sejarah populasi manusia, lokasi kromosom dan tingkat rekombinasi.

Variasi genetik dihasilkan secara terus-menerus oleh proses mutasi, tetapi persistensinya dalam genom ditentukan oleh faktor historis dan genomik yang berbeda. Beberapa faktor ini

meninggalkan jejak pada variasi urutan di seluruh genom, yang lain hanya mempengaruhi pola variasi lokal.

Varian baru dengan efek menguntungkan pada keberhasilan reproduksi (kemampuan) dapat meninggalkan jejak yang dapat dideteksi pada pola lokal variabilitas genetik, meskipun hal ini dapat meluas untuk beberapa jarak dari varian yang dipilih. Sebaliknya, pola variabilitas di seluruh genom mungkin dipengaruhi oleh faktor demografis seperti kemacetan populasi, di mana populasi saat ini diturunkan dari beberapa anteseden. Sebuah mutasi baru akan, rata-rata, bertahan untuk jangka waktu yang lebih lama jika memiliki efek menguntungkan pada kebugaran reproduksi. Demikian pula, itu akan bertahan lebih mudah dalam populasi besar daripada dalam populasi kecil, karena kecil kemungkinannya hilang sebagai akibat dari efek pengambilan sampel. Selain itu, tingkat keseluruhan variabilitas genetik sangat dipengaruhi baik oleh tingkat mutasi, yang bervariasi di seluruh genom, dan oleh ukuran populasi. Populasi besar cenderung menunjukkan lebih banyak variabilitas daripada populasi kecil, karena mereka menghasilkan lebih banyak mutasi.

Kebanyakan mutasi baru yang mempengaruhi fungsi gen memiliki efek merusak pada kebugaran reproduksi. Tetapi karena gen hanya mewakili sebagian kecil dari genom manusia, kebanyakan mutasi dianggap tidak berpengaruh pada kebugaran reproduksi dan secara efektif tidak terlihat oleh seleksi alam – kategori yang disebut sebagai 'netral selektif'. Kebanyakan varian asam deoksiribonukleat (DNA) dalam genom manusia dianggap netral secara selektif karena tiga alasan utama. Pertama, bagian utama genom, diperkirakan sekitar 97%, tidak mengkode produk fungsional, seperti protein atau asam ribonukleat (RNA), atau secara tidak langsung mempengaruhi fungsi gen, dengan mengatur ekspresi atau replikasi. Kedua, jika varian baru terjadi pada 1,5% genom yang mengkode produk fungsional (daerah pengkodean), itu mungkin tidak menghasilkan perubahan asam amino (mis. itu mungkin substitusi 'sinonim'). Ketiga, varian yang mempengaruhi wilayah regulasi atau wilayah pengkodean dan tidak mengubah asam amino (substitusi nonsynonymous) mungkin tidak berpengaruh pada kemampuan reproduksi.

Sebaliknya, sangat sedikit mutasi yang memiliki efek fungsional yang besar, yang sebagian besar merusak organisme. Kasus ekstrim adalah mutasi mematikan, yang ditakdirkan untuk menghilang dari populasi tetapi masih dapat bertahan selama beberapa generasi (dalam bentuk heterozigot) jika sebagian atau seluruhnya resesif. Diperkirakan bahwa setiap individu membawa satu atau dua mutasi mematikan resesif dalam bentuk heterozigot. Mutasi yang menguntungkan bertahan untuk jangka waktu yang lebih lama dan frekuensinya dalam populasi akan cenderung lebih tinggi (mis41%) dibandingkan varian merusak, yang cenderung jarang (51%).

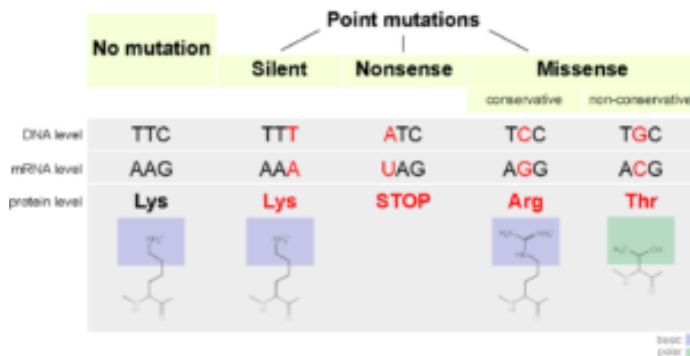
Di antara ekstrem mutasi selektif netral dan mematikan terletak varian-varian yang mempengaruhi variasi fisiologis, morfologis dan patologis dalam populasi manusia. Varian-varian ini menyediakan substrat genetik untuk perubahan evolusioner sebagai respons terhadap infeksi, kelaparan, lingkungan yang penuh tekanan atau ekstrem, dan bentuk seleksi perilaku seksual atau lainnya. Sebagian besar varian fungsional seperti itu cenderung merusak secara selektif, tetapi pengaruhnya terhadap keberhasilan reproduksi mungkin sangat kecil sehingga mereka masih dapat bertahan dalam populasi manusia untuk jangka waktu yang lama, terutama jika mereka resesif. Kebanyakan varian alami pada organisme eksperimental sebagian resesif, dan ada alasan bagus untuk percaya bahwa ini juga berlaku untuk manusia.

4.1 Mutasi dan Variasi Genetik

Sumber dari semua variasi genetik terletak pada proses mutasi, yang terjadi pada tingkat yang berbeda dalam bagian yang berbeda dari genom dan dalam garis germinal pria dan wanita (sperma dan telur). Tingkat mutasi pada manusia bervariasi di seluruh genom dari sekitar 10^7 ke 10^9 per basa nukleotida per generasi. Tarif ini kira-kira setara dengan 10^4 - 10^6 per gen per generasi. Ada 66109 nukleotida dalam genom manusia sehingga input terus menerus dari mutasi baru terjadi pada tingkat perkiraan rata-rata sekitar 200 per genom diploid (zigot) per generasi. Meskipun daerah pengkodean gen hanya membentuk sekitar 1,5% dari genom, sebanyak 3% dari genom mungkin

memiliki efek kecil pada fungsi atau ekspresi genom. Ini ditunjukkan oleh fakta bahwa banyak sekuens DNA di daerah nonkode menunjukkan identitas sekuens tinggi (konservasi) yang tidak terduga di seluruh spesies yang berbeda, menunjukkan bahwa mereka memang memiliki fungsi, seperti mengatur struktur kromatin atau ekspresi gen.

Sebagian besar sifat manusia, seperti tinggi badan atau kerentanan terhadap penyakit, secara genetik kompleks dan dipengaruhi oleh banyak faktor genetik dan lingkungan (yaitu multifaktorial). Distribusi efek genetik pada sifat-sifat tersebut umumnya dianggap berbentuk L (leptokurtosis), dengan banyak varian efek kecil dan beberapa varian efek yang lebih besar. Ada lebih banyak situs genomik di mana suatu varian dapat memberikan efek kecil atau jauh secara fungsional pada suatu sifat daripada ada situs di mana varian dapat memberikan efek besar atau langsung. Juga semakin dikenal alel kompleks, di mana efek spesifik pada suatu sifat dihasilkan dari kombinasi varian di beberapa lokasi dalam gen (kadang-kadang bahkan mencakup gen yang berdekatan). Akhirnya, varian sering mempengaruhi beberapa sifat atau proses biologis yang berbeda, dan besarnya efek ini dapat bervariasi. Sekelompok kecil sifat yang penting secara medis sangat dipengaruhi oleh gen tunggal. Sedangkan 1-2% dari populasi manusia dipengaruhi oleh sifat Mendel atau monogenik, lebih dari 60% akan mengembangkan gangguan multifaktorial pada suatu waktu dalam hidup.

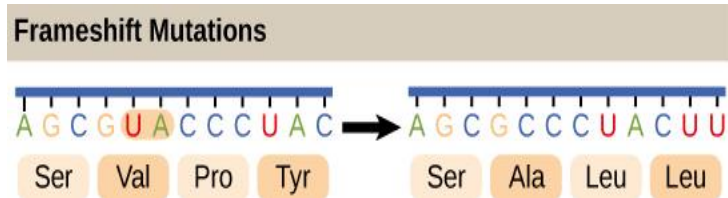


1Gambar 4.1 Tipe mutasi (Sumber: <https://openoregon.pressbooks.pub/mhccmajorsbio/chapter/types-of-mutations/>)

Urutan DNA gen dapat diubah dalam beberapa cara. Mutasi gen memiliki berbagai efek pada kesehatan, tergantung di mana mereka terjadi dan apakah mereka mengubah fungsi protein esensial. Jenis-jenis mutasi (Gambar 4.1) antara lain:

- a. Mutasi diam: Mutasi diam menyebabkan perubahan urutan basa dalam molekul DNA, tetapi tidak mengakibatkan perubahan urutan asam amino protein.
- b. Mutasi missense: Jenis mutasi ini adalah perubahan pada satu pasangan basa DNA yang menghasilkan substitusi satu asam amino dengan yang lain dalam protein yang dibuat oleh gen
- c. Mutasi non sense: Mutasi non sense juga merupakan perubahan dalam satu pasangan basa DNA. Namun, alih-alih mengganti satu asam amino dengan yang lain, urutan DNA yang diubah secara prematur memberi sinyal pada sel untuk berhenti membangun protein. Jenis mutasi ini menghasilkan protein yang diperpendek yang mungkin berfungsi tidak semestinya atau tidak berfungsi sama sekali.
- d. Insersi (penyisipan) atau delesi (penghapusan): Penyisipan mengubah jumlah basa DNA dalam gen dengan menambahkan sepotong DNA. Penghapusan menghilangkan sepotong DNA. Penyisipan atau penghapusan mungkin kecil (satu atau beberapa pasangan basa dalam gen) atau besar (seluruh gen, beberapa gen, atau sebagian besar kromosom). Dalam semua kasus ini, protein yang dibuat oleh gen mungkin tidak berfungsi dengan baik.
- e. Duplikasi: Duplikasi terdiri dari sepotong DNA yang disalin secara tidak normal satu kali atau lebih. Jenis mutasi ini dapat mengubah fungsi protein yang dihasilkan.
- f. Mutasi frameshift: Jenis mutasi ini terjadi ketika penambahan atau hilangnya basa DNA mengubah kerangka pembacaan gen. Kerangka baca terdiri dari kelompok 3 basa yang masing-masing mengkode satu asam amino. Mutasi frameshift

menggeser pengelompokan basa-basa ini dan mengubah kode asam amino. Protein yang dihasilkan biasanya tidak berfungsi. Penyisipan, penghapusan, dan duplikasi semuanya bisa menjadi mutasi frameshift.

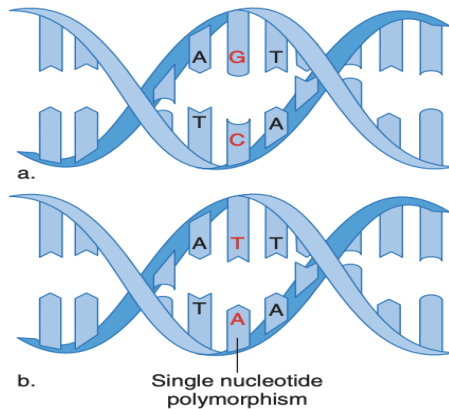


1Gambar 4.2 Mutasi frameshift menambah atau menghapus 1 atau 2 basa (Sumber: credit OpenStax Biology)

4.2 Tipe Variasi Genetik

a. Varian nukleotida tunggal (Single nucleotide polymorphism)

Sejauh ini jenis perubahan mutasi yang paling umum adalah substitusi nukleotida tunggal (nt), di mana nukleotida berubah dari satu basa purin ke basa purin lainnya (misalnya adenin ke guanin), yang disebut transisi, atau dari basa purin ke pirimidin. (misalnya guanin ke sitosin, atau sebaliknya), yang disebut transversi. Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) adalah kelas khusus dari substitusi nukleotida tunggal yang memiliki sifat tambahan yang umum dalam populasi. Sebuah 'polimorfisme' didefinisikan sebagai varian urutan yang memiliki frekuensi populasi minimal 1% (Gambar 4.3).



Gambar 4.3 SNP adalah site variabilitas. DNA pasangan basa merah adalah SNP—situs yang berbeda lebih dari 1 persen dari populasi. (Persentase dapat berubah sebagai SNP diidentifikasi pada lebih banyak individu.

Diperkirakan ada 3-10 juta varian SNP dalam genom manusia dengan frekuensi lebih tinggi dari 1%. Ukuran variabilitas genetik yang banyak digunakan adalah 'keragaman nukleotida' (p), yang didefinisikan sebagai frekuensi di mana dua urutan dari sampel acak populasi berbeda pada situs nukleotida tertentu. Ini bukan ukuran keragaman yang baik yang dihasilkan dari mutasi langka, tetapi ini adalah ukuran keragaman yang berguna karena varian umum seperti SNP. Nilai rata-rata dari dalam genom manusia adalah 0,0008, yang berarti bahwa substitusi 1 nt diharapkan setiap 1250 nt pasangan basa (bp). Sebagian besar varian ini adalah SNP yang terletak di luar daerah pengkode gen, sehingga diharapkan netral secara selektif. Ukuran keragaman ini harus dikualifikasikan lebih lanjut, karena nilai p juga tergantung pada frekuensi populasi varian. SNP selektif netral diprediksi terjadi setiap 500 bp untuk mereka yang memiliki alel frekuensi dalam kisaran 1-10% setiap 1500 bp untuk mereka yang berada dalam kisaran 10-20%, dan setiap 3000 bp untuk mereka yang

berada dalam kisaran 40-50%. Sebagian besar lokus SNP yang terdeteksi menunjukkan dua alel yang sama dengan frekuensi setidaknya 10-20%. Banyak dari mereka yang diperkirakan sudah tua, mendahului kemunculan manusia modern secara anatomis dari Afrika sekitar 100.000 tahun yang lalu. Ukuran lain dari keragaman nukleotida tunggal lebih sensitif terhadap keberadaan varian langka dan memperhitungkan fakta bahwa sampel besar mungkin diperlukan untuk mendeteksi mereka (misalnya 'jumlah situs segregasi').

Kebanyakan SNP noncoding cenderung nonfungsional dan selektif netral, tetapi ada subkelompok penting yang dapat mempengaruhi penyakit atau sifat multifaktorial. Contoh SNP yang tampaknya telah meningkat ke frekuensi tinggi dalam satu populasi karena memberikan keuntungan selektif adalah alel golongan darah Duffy, FY*O, yang melindungi terhadap malaria akibat infeksi *Plasmodium vivax*. Alel ini menyebabkan hilangnya antigen FY sel darah merah sebagai akibat dari mutasi pada urutan 'peningkat' yang mengatur ekspresi gen. Frekuensinya mencapai 100% pada populasi Afrika subSahara, tetapi pada dasarnya tidak ada di tempat lain. Demikian pula, sel sabit (HBB*S) dan lainnya b-varian gen globin hemoglobin tampaknya melindungi terhadap *Plasmodium falciparum* malaria. Sekitar 400 juta orang diperkirakan membawa setidaknya satu salinan varian resistensi malaria tersebut dalam hemoglobin, alfa (HBA1 dan HBA2) atau hemoglobin, beta (HBB) gen globin - sekitar 1-15 di seluruh dunia - mengakibatkan beban besar anemia anak. Banyak dari varian ini diperkirakan telah meningkat ke frekuensi tinggi dalam 10.000 tahun terakhir karena keunggulan selektifnya yang kuat.

b. Varian langka

Kebanyakan SNP terjadi di daerah noncoding genom, tetapi diperkirakan 10.000-50 000 SNP terjadi di daerah coding dan menimbulkan perubahan asam amino dalam produk protein. Oleh karena itu, SNP pengkode (cSNPs) ini mampu secara

langsung mempengaruhi fungsi gen dan mewakili kelas varian yang penting, dengan potensi relevansi dengan sifat morfologis, fisiologis, dan patologis. Sebagian besar varian pengkodean cenderung merusak secara selektif tetapi subkelompok cSNP yang lebih sering mungkin mewakili ujung spektrum yang paling tidak merusak atau netral. Perkiraan saat ini menunjukkan bahwa 1-2 mutasi merusak muncul per zigot per generasi sebagai akibat dari mutasi nonsynonymous tersebut. Bagian dari peningkatan frekuensi ini (41%) untuk menjadi cSNP, tetapi sebagian besar tetap pada frekuensi rendah. Diperkirakan bahwa sekitar 20% dari varian pengkodean nonsynonymous (banyak di antaranya adalah cSNPs) selektif netral; dari mereka yang sedikit merusak, lebih dari 80% diharapkan hadir pada frekuensi di bawah 1%.

Ada faktor lain yang berkontribusi terhadap dominasi varian langka dalam populasi manusia, meskipun sulit untuk diukur secara eksperimental. Perluasan populasi manusia dari beberapa puluh ribu menjadi enam miliar dalam 100.000 tahun terakhir telah menghasilkan keragaman mutasi yang sangat besar. Beberapa di antaranya memiliki waktu untuk menyebar dan menyeimbangkan populasi sehingga, tanpa adanya seleksi yang kuat, sebagian besar saat ini berada pada frekuensi rendah. Singkatnya, sebagian besar situs varian dalam genom manusia diprediksi langka, dengan banyak dari mereka terjadi hanya pada beberapa individu dan tidak mungkin terdeteksi dalam survei urutan kecil. Varian langka dan merusak ini, terutama yang memiliki efek besar pada sifat yang berhubungan dengan penyakit (misalnya tekanan darah atau obesitas ekstrem).

Kebanyakan mutasi yang berimplikasi pada gangguan monogenik parah yang memengaruhi kebugaran reproduksi jarang terjadi, dengan frekuensi yang mendekati yang diprediksi oleh keseimbangan seleksi-mutasi. Gangguan ini biasanya hasil dari alel langka yang muncul di banyak situs berbeda dalam gen. Dalam kasus ekstrim dari kelainan dominan yang mematikan, setiap mutasi kausal adalah unik, terjadi *de novo* di salah satu gamet induk. Yang lebih mengejutkan adalah bahwa banyak gangguan onset dewasa, tanpa efek nyata pada keberhasilan reproduksi, juga terkait dengan serangkaian alel langka yang

beragam. Misalnya, mutasi pada kanker payudara, onset dini 1 (BRCA1) dan kanker payudara, onset dini 2 (BRCA2) gen, yang merupakan proporsi tinggi bentuk kanker payudara familial dan monogenik (walaupun kurang dari 3% dari semua kanker payudara), sangat beragam: ada 1200-1400 alel penyebab penyakit yang diketahui, tetapi hanya 6-7 polimorfik umum (SNP). Alel, hanya satu yang menunjukkan efek yang sangat kecil pada kerentanan kanker. Kontribusi varian langka pada komponen genetik kompleks, sifat multifaktorial mungkin signifikan, meskipun saat ini tidak diketahui apakah mereka mendominasi atau tidak daripada yang lebih umum (misalnya SNP).

4.3 Variasi Genetik dan etnis

Sifat variasi genetik yang mendasari perbedaan etnis yang umum diamati pada wajah atau fitur morfologi lainnya sebagian besar tidak diketahui, tetapi perbedaan tersebut cenderung kuantitatif daripada kualitatif. Dengan kata lain, perbedaan dalam frekuensi populasi varian seperti cSNPs, daripada ada atau tidaknya mereka, tampaknya paling mungkin terlibat. Survei urutan dalam kelompok etnis yang berbeda secara konsisten menunjukkan bahwa sebagian besar keragaman genetik terjadi di dalam daripada di antara kelompok etnis. Sekitar 85% dari semua varian urutan ditemukan pada anggota populasi yang sama, sedangkan hanya 5-10% varian yang menjelaskan perbedaan antara populasi di benua yang sama. Perbedaan genetik antara populasi benua menyumbang 5-20% dari semua perbedaan. Varian spesifik benua dan populasi tentu ada, tetapi kebanyakan jarang. Contohnya adalah alel penyebab penyakit yang bertanggung jawab atas gangguan penyakit Tay-Sachs, gangguan neurodegeneratif fatal pada masa kanak-kanak yang 100 kali lebih sering terjadi pada orang Yahudi Ashkenazi daripada populasi lain. Frekuensi pembawa (heterozigot) penyakit resesif autosomal ini adalah sekitar satu dari 30 pada populasi Ashkenazi, sebelum migrasi besar ke Polandia dan Rusia, menyiratkan bahwa ada ukuran populasi kecil pada saat itu. Demikian pula, varian gen globin yang

bertanggung jawab atas talasemia di Mediterania dan kelainan sel sabit di Afrika adalah khusus untuk wilayah tersebut, di mana mereka menunjukkan frekuensi yang relatif tinggi. Secara umum, varian populasi atau wilayah tertentu seperti itu jarang terjadi. Salah satu yang umum, bagaimanapun, adalah alel golongan darah Duffy, FY^*O , yang hanya ada di Afrika subSahara karena alasan yang dibahas di atas. Temuan ini telah direplikasi dengan kelas yang berbeda dari varian genetik, termasuk SNP, mikrosatelit dan DNA mitokondria. Namun, peringatan diperlukan, karena varian yang hadir pada frekuensi populasi tinggi, seperti alel SNP (dengan frekuensi >20), lebih mungkin dimiliki oleh semua populasi, karena keduanya mendahului perbedaan kelompok etnis dan merupakan yang paling mungkin untuk dijadikan sampel. Sebaliknya, varian langka adalah yang paling mungkin spesifik untuk populasi, tetapi lebih sulit dan mahal untuk dideteksi dan dianalisis. Populasi manusia menunjukkan keragaman genetik yang lebih sedikit daripada spesies lain seperti mamalia besar, meskipun menempati rentang geografis yang lebih besar. Misalnya, frekuensi varian sekuens DNA inti (SNP) ditemukan 2 hingga 4 kali lipat lebih tinggi pada kera besar daripada manusia. Hasil serupa telah diperoleh dengan genom mitokondria, di mana keragaman 3 sampai 4 kali lipat lebih tinggi pada primata bukan manusia seperti simpanse. Ukuran sensus simpanse adalah Sifat variasi genetik yang mendasari perbedaan etnis yang umum diamati pada wajah atau fitur morfologi lainnya sebagian besar tidak diketahui, tetapi perbedaan tersebut cenderung kuantitatif daripada kualitatif.

Penjelasan yang mungkin untuk berkurangnya keragaman manusia termasuk asal usul evolusioner kita dan faktor demografis yang berkontribusi pada nenek moyang yang sama baru-baru ini, menyisakan sedikit waktu untuk divergensi urutan. Kemungkinan lain, terjadinya perpindahan penduduk dan migrasi dalam skala besar mungkin cenderung menyeragamkan kelompok etnis, yang semakin mengurangi perbedaan. Untuk mendukung kemungkinan ini, ada bukti untuk ekspansi populasi antara 70.000 dan 160.000 tahun yang lalu, dan untuk setidaknya satu kemacetan populasi yang signifikan (seperti yang dibahas di atas) yang mengakibatkan berkurangnya keragaman urutan. Oleh

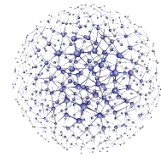
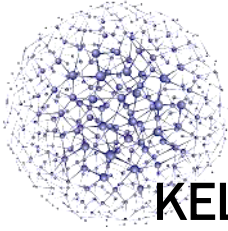
karena itu, homogenitas komparatif spesies kita sangat menentang konsep ras yang telah memicu gerakan eugenika dan membayangi beberapa aspek genetika manusia dalam 50-100 tahun terakhir.

4.4 Hasil Penelitian terkait Variasi genetik dan etnis

Ni'matul Iza, 2017, melakukan studi untuk menentukan frekuensi alel, heterozigositas, dan migrasi alel pada populasi etnis Jawa dan Madura berdasarkan penanda 13 CODIS. Dari studi tersebut, diperoleh hasil penelitian yang menunjukkan bahwa:

- a. Pada populasi etnis Jawa frekuensi alel yang memiliki keragaman tertinggi terdapat pada lokus D21S11 dengan jumlah alel sebanyak enam, lokus VWA dengan jumlah alel sebanyak lima, dan lokus FGA, TH01, D13S317, D16S539 dengan jumlah alel sebanyak empat yang digunakan sebagai penanda. Populasi etnis Madura memiliki frekuensi alel dengan keragaman tertinggi terdapat pada lokus TH01, D13S317, dan D21S11 dengan jumlah alel sebanyak lima dan lokus FGA dengan jumlah alel sebanyak empat.
- b. Nilai heterozigositas populasi etnis Madura I (90.38%) dan populasi etnis Madura II (86.54%) lebih tinggi dibandingkan dengan populasi etnis Jawa I (67.69%), populasi etnis Jawa II (83.03%), maupun populasi etnis Jawa III (70.77%)
- c. Migrasi alel pada populasi etnis Jawa sebesar 0.085% dan pada populasi etnis Madura sebesar 0.081%

Fokus penelitian ini menjadi perhatian penulis dalam mengembangkan pengurutan variasi sekuens pada beberapa suku di Sulawesi Selatan, yaitu Bugis, Makassar, Mandar dan Toraja. Beberapa studi terkait masih sebatas dengan melakukan observasi ciri fenotipik dari suku-suku tersebut.



BAB V

KELAINAN GENETIK PADA MANUSIA DAN ANALISIS PEDIGREE

DNA menyediakan kode genetik untuk membuat protein (yaitu molekul yang menampilkan fungsi terbanyak dalam tubuh manusia). Saat bagian DNA berubah pada satu waktu, protein itu kodenya juga ikut terpengaruh dan kemungkinan tidak akan mampu melangsungkan fungsi normal.

5.1 Jenis kelainan genetik

Kelainan genetik adalah penyakit yang disebabkan seluruhnya atau sebagian disebabkan oleh perubahan DNA seseorang yaitu perbedaan urutan DNA dengan orang normal. Penyebabnya antara lain: mutasi pada gen tunggal, gen ganda, kombinasi mutasi gen dan faktor lingkungan atau karena kerusakan kromosom. Mutasi dapat disebabkan oleh kesalahan pada replikasi DNA atau oleh faktor lingkungan (asap rokok, cahaya UV) yang akan memicu perubahan urutan DNA.

a. Kelainan kromosom

Kelainan ini disebabkan oleh hilangnya, bertambahnya, atau susunan abnormal dari satu atau lebih kromosom. Frekuensi mereka dalam populasi adalah sekitar 0,2%.

b. Kelainan Mendelism

Gangguan ini adalah cacat gen tunggal yang disebabkan oleh alel mutan pada lokus genetik tunggal. Pola pewarisan dibagi lagi menjadi autosomal dominan, autosomal resesif, X-linked dominan, dan X-linked resesif. Frekuensi mereka sekitar 0,35%.

c. Kelainan multifaktorial

Gangguan ini melibatkan interaksi antara gen dan faktor lingkungan. Sifat interaksi ini kurang dipahami. Ini termasuk kanker, diabetes, dan sebagian besar penyakit lain yang berkembang selama hidup pasien. Risiko penularan dapat diperkirakan secara empiris, dan frekuensinya diperkirakan dalam populasi sekitar 5%.

d. Kelainan genetik somatik

Mutasi muncul pada sel somatik dan tidak diturunkan. Mereka sering menimbulkan keganasan. Meskipun mutasi tidak diwariskan, sering kali membutuhkan kecenderungan genetik. Tipe kelainan ini tidak akan dibahas terperinci disini.

e. Kelainan mitokondria

Gangguan ini timbul dari mutasi pada materi genetik di mitokondria. DNA mitokondria ditransmisikan hanya melalui garis ibu.

I. Kelainan Kromosom

Pada bab II sudah diberikan pengantar bahwa kelainan kromosom terjadi salah satunya disebabkan oleh peristiwa gagal berpisah. Mutasi kromosom adalah variasi dari kondisi tipe liar dalam struktur kromosom atau jumlah kromosom. Variasi dalam jumlah kromosom termasuk aneuploid, yang tidak melibatkan seluruh set kromosom (genom) tetapi hanya bagian dari satu set (genom) (aneu-uneven; ploid-unit= tidak genap).

Jenis-jenis aneuploidi

Terdapat empat tipe aneuploidi pada organisme diploid yaitu:

- a. Nulisomi yaitu hilangnya sepasang kromosom homolog sehingga menghasilkan organisme $2n-2$
- b. Monosomi yaitu hilangnya salah satu kromosom ~-hingga men"ghasil- kan organisme $2n-1$
- c. Trisomi yaitu bertambahnya satu kromo.som sehingga salah satu kromosom akan berjumlah 3 pasang dan menghasilkan organsime $2n+1$
- d. Tetrasomi terdapat 4 pasang kromosom pada salah satu kromosom dengan menghasilkan organsime $2n + 2$.

Aneuploidi pada manusia

Aneuploidi pada manusia dapat terjadi pada kromosom sex dan autosom. Sindrom Turner dan sindrom Klinefelter merupakan dua kelainan pada manusia yang disebabkan oleh kondisi aneuploidi.

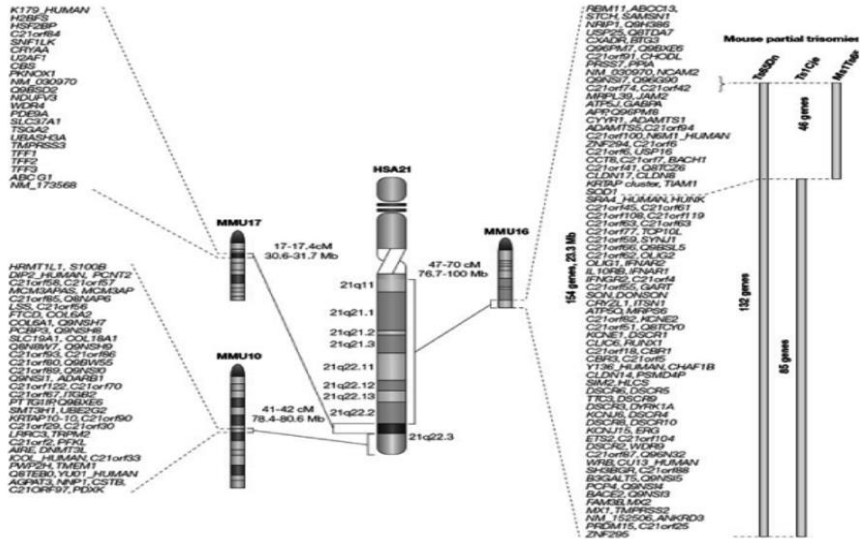
Sindrom Down merupakan salah contoh Aneuploidi pada manusia. Sindrom Down disebabkan oleh trisomi yang terjadi pada kromosom 21. Penderita sindrom Down memiliki gejala keterbelakangan kecerdasan (IQ rata-rata-tidak lebih dari 50), wajah yang unik, serta Sindrom Down

Setiap sel normal mengandung 46 kromosom (1 pasang kromosom seks yang dapat XX pada wanita atau XY pada pria dan 22 pasang kromosom autosomal). Agar dapat berkembang dengan tepat, sel harus mengandung dosis gen yang tepat dan setiap gen pada posisinya yang benar. Perubahan dosis dan posisi gen dapat terjadi dengan menghilangkan atau menambahkan kromosom ke set normal yang mengakibatkan disproporsi dan masalah perkembangan. Tidak semua kasus duplikasi mematikan; itu adalah penambahan atau kehilangan kromosom yang mengandung 1000 atau lebih gen, yang mengakibatkan kematian. Sindrom Down, disebabkan oleh trisomi 21 adalah contoh yang menunjukkan toleransi sel terhadap perubahan kecil tetapi tidak terhadap perubahan besar. Kromosom 21 mengandung sejumlah

kecil gen karena merupakan salah satu kromosom terkecil, sehingga setiap perubahan di dalamnya tidak akan menyebabkan efek mayor yang menyetujui mengapa sindrom Down bukanlah kondisi yang mematikan. Sebaliknya, ketika sejumlah besar gen yang terkandung dalam kromosom besar terlibat, mungkin mematikan, ini terjadi terutama dengan kromosom autosomal, sedangkan pada kromosom seks kemungkinannya lebih kecil. Kromosom X dapat menggambarkan kondisi tersebut, meskipun ukurannya besar hanya satu yang terlibat dalam perkembangan wanita. Di sisi lain, kromosom Y mengandung beberapa gen tetapi sangat diperlukan untuk perkembangan pria. Dari penjelasan ini kita dapat memahami bahwa dalam beberapa kondisi di mana kromosom seks yang terlibat cenderung tidak mematikan, namun kondisi YO berakibat fatal karena kurangnya kromosom X esensial.

Sindrom Down, dijelaskan untuk pertama kalinya oleh Jerome Lejeune dan Patricia Jacobs pada tahun 1959 adalah trisomi non-fatal yang paling penting pada manusia. Disebabkan oleh adanya ekstra-salinan pada kromosom autosomal 21, hal itu menimbulkan satu set gen tambahan yang menyebabkan ekspresi berlebih dari gen yang terlibat dan peningkatan produksi produk tertentu. Sebagian besar gen, ekspresi berlebihnya memiliki sedikit efek karena mekanisme pengaturan gen tubuh dan produknya, tetapi yang menyebabkan sindrom Down tampaknya merupakan pengecualian. Mereka adalah Superoxide Dismutase DOS1 (ekspresi berlebihnya dapat menyebabkan penuaan dini dan penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh dan perannya dalam Pikun Demensia tipe Alzheimer atau penurunan kognisi adalah masih spekulatif), COL6A1(ekspresi berlebihnya dapat menjadi penyebab cacat jantung), ETS2 (ekspresi berlebihnya dapat menjadi penyebab kelainan tulang), CAFA1(ekspresi berlebihnya dapat merusak sintesis DNA), Cystathione Beta Synthase atau CBS dan GART (ekspresi berlebih mereka dapat mengganggu metabolisme dan perbaikan DNA), DYRK (ekspresi berlebihnya dapat menjadi penyebab keterbelakangan mental), CRYA1 (ekspresi berlebihnya mungkin penyebab katarak), IFNAR atau pengkodean gen untuk Interferon (ekspresi berlebihnya dapat mengganggu sistem kekebalan tubuh serta organ lain).

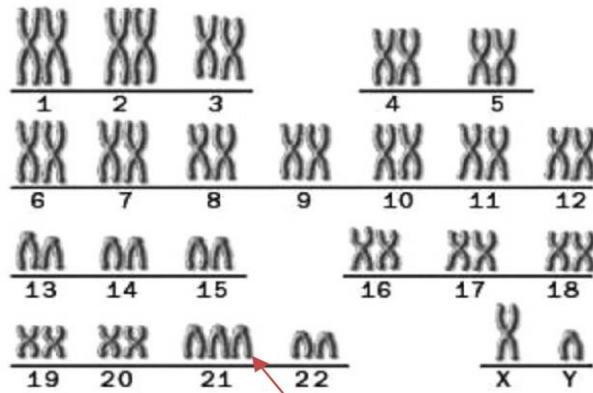
Gen lain yang juga mewakili tersangka dalam termasuk APP, GLUR5, S100B, TAM,PFKL, selain itu beberapa lainnya yang tidak disebutkan. Sekali lagi, penting untuk dicatat bahwa tidak ada gen



yang sepenuhnya terkait dengan fitur apa pun yang terkait dengan sindrom Down (Gambar 5.1)

Gambar 5.1 Kromosom 21 dan gen yang terlibat dalam sindrom Down (Sumber: Hak Cipta 2004. Nature Publishing Group. SEAntonarakis et. al., Kromosom 21 dan sindrom Down: dari genomik ke patofisiologi, Ulasan alam Genetika, 2004; 5: 725-738)

Sindrom Down adalah contoh trisomi autosomal karena melibatkan kromosom autosomal 21. Dilaporkan bahwa trisomi 21 (Gambar 5.2) adalah 90,9% ibu, 4,5% ayah dan 4,5% dari asal mitosis



Gambar 5.2 Kariotipe Sindrom Down. Sisipan extra kromosom di kromosom 21 (Sumber: : www.herdaily.com/bloging/health/symptoms_1.jpg)

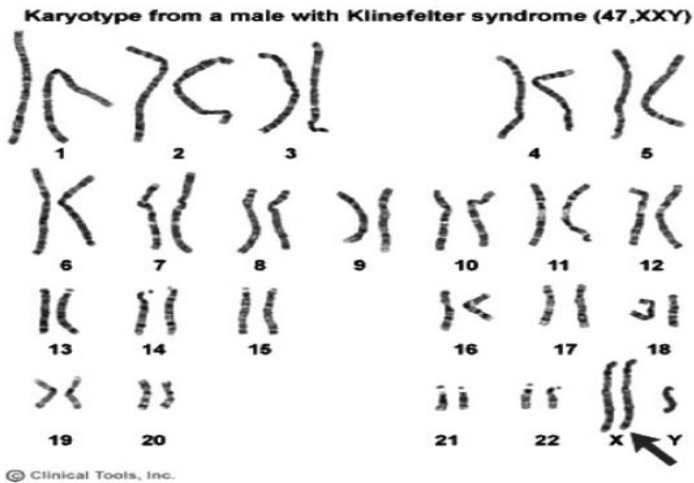
Sifat-sifat penderita Sindrom down:

- a. Individu dapat laki-laki maupun perempuan, karena terdapat kelainan pada autosom, bukan pada kromosom kelamin.
- b. Biasanya tubuhnya kelihatan pendek dan puntung.
- c. Muka seringkali lebih ke arah bentuk dan bulat.
- d. Kelopak mata yang atas mempunyai lipatan epikantus (Gb. VIII-12), sehingga mirip dengan orang Oriental.
- e. Iris dari mata kadang-kadang berbintik-bintik, yang disebut bintik-bintik "Brushfield".
- f. Mulut biasanya selalu terbuka dan ujung lidah yang membesar keluar dari lubang mulut. Lidah kerap kali besar dan berulur. Gigi kotor dan tidak teratur.
- g. Hidung biasanya lebar dan datar.
- h. Pada telapak tangan (dari salah satu atau kedua tangan) hanya terdapat sebuah garis horizontal, sedangkan pada orang normal terdapat beberapa garis

a. Sindrom Klinefelter

Kelainan pada kromosom autosomal bukan satu-satunya akibat non disjungsi, terkadang kromosom seks juga terlibat dan mempengaruhi karakteristik seksual sekunder dan fertilitas individu. Misalnya, sindrom Klinefelter, di mana hanya kromosom gonosom yang terpengaruh dan kromosom autosom normal. Ini hasil dari peleburan sperma XY dengan sel telur X normal, atau peleburan sperma Y dengan sel telur XX. Individu yang terkena sindrom Klinefelter, biasanya memiliki kecerdasan di bawah rata-rata.

Orit R dkk. melaporkan penentuan asal meiosis dan tahap non-disjungsi kromosom X ekstra pada dua saudara perempuan dengan komplemen kromosom 47, XXX (Gambar 5.3).



1Gambar 5.3 Kariotipe pria dengan sindrom klinefelter (Sumber tersedia di: [www.herdaily.com/ blogimg/health/symptoms_1.jpg](http://www.herdaily.com/blogimg/health/symptoms_1.jpg))

Pemisahan kromosom X pada semua anggota keluarga dianalisis menggunakan Marker short tandem repeat polymorphic (STRP) terkait-X. Analisis densitometrik dari dua penanda STRP menegaskan bahwa kedua saudara perempuan memiliki tiga salinan kromosom X dan kromosom X tambahan berasal dari ibu. Kedua saudara perempuan tidak berbagi homolog ibu yang sama, menunjukkan bahwa trisomi berulang adalah kromosom X non-homolog spesifik. Analisis haplotipe menunjukkan pengurangan homozigositas untuk penanda yang diperiksa, mencakup sebagian besar panjang kromosom X pada kedua saudara perempuan. Temuan ini menunjukkan bahwa kromosom X ekstra telah diturunkan dari non-disjungsi meiosis II setelah meiosis I (MI) transisi batal. Kurangnya rekombinasi pada kromosom X dari kedua saudara perempuan menunjukkan kemungkinan cacat genetik ibu yang mengarah ke rekombinasi tidak teratur pada MI.

Sindrom Klinefelter ditandai dengan kariotipe 47,XXY. Ini memiliki insiden 1,7 dari 1000 bayi laki-laki. Gangguan ini biasanya didiagnosis saat pubertas atau selama evaluasi infertilitas. Pada remaja, ciri-cirinya antara lain ginekomastia (40%), testis kecil (panjang 2,5 cm), perawakan tinggi, dan rentang lengan yang lebih besar dari tinggi badan seseorang. Sindrom Klinefelter adalah penyebab paling umum dari hipogonadisme pada pria; kadar testosteron sekitar setengah dari nilai normal. Hormon perangsang folikel dan tingkat laktat dehidrogenase meningkat. Perawatan termasuk testosteron dan kadang-kadang mastektomi untuk ginekomastia.

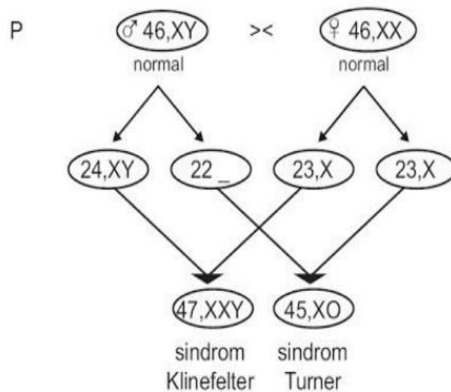
b. Kelainan Kromosom Lainnya

Sindrom Turner

Sifat-sifat penderitanya:

- a. Individunya yaitu perempuan. Ia kehilangan sebuah kromosom-X, sehingga hanya memiliki 45 kromosom, dengan formula kromosom 22AAXO. Wanita demikian biasanya dengan singkat disebut wanita XO. Nampak seperti orang normal saja..

- b. Tubuhnya pendek (kira-kira 120-130 cm), tidak sesuai dengan umurnya, lehernya pendek dan di samping leher terdapat suatu lipatan yang mudah ditarik ke samping. Rambut kepala di bagian tengkuk meruncing ke bawah.
- c. Dada lebar, pinggul lebih sempit.
- d. Sifat seksual sekunder tidak tumbuh sempurna (payudara dan rambut kelamin tidak tumbuh).
- e. Tidak mengalami haid, karena itu mandul (steril)..
- f. Intelegensinya kurang, demikian pula inisiatipnya. Mungkin disebabkan karena kurangnya hormon. Libido (kemauan hubungan seksual) juga kurang, tetapi dapat ditingkatkan dengan penambahan estrogen.
- g. Tidak memiliki kromatin kelamin (sesuai dengan hipotesa Lyon).
- h. Kemungkinan terjadi karena ada nondisjunction selama orang tuanya membentuk gamet-gamet (Gambar 5.4)



1Gambar 5.4 Peristiwa non disjungsi pada pembelahan sel menghasilkan laki-laki Sindrom Klinefelter dan perempuan sindrom turner.

II. Kelainan Mendel

Kira-kira apa yang dapat disampaikan oleh hasil riset tanaman kacang polong oleh Gregor Mendel tentang penyakit manusia? Gangguan gen tunggal, seperti penyakit Huntington dan cystic fibrosis sebenarnya juga mengikuti pola pewarisan Mendel. Studi Mendel tentang pola pewarisan pada tanaman kacang polong adalah dasar yang kuat untuk pemahaman kita saat ini tentang penyakit gen tunggal pada manusia. Disebut juga penyakit Mendel atau penyakit monogenik, jenis penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada satu gen, dan terkadang diturunkan dalam keluarga. Analisis silsilah keluarga besar dengan banyak individu yang terkena dapat digunakan untuk menentukan apakah gen terkait penyakit terletak pada autosom atau pada kromosom seks, dan apakah fenotipe penyakit terkait dominan atau resesif. Di bab ini juga akan diberi penjelasan terkait analisis silsilah (pedigree) beserta contoh kasusnya.

Ada lima tipe dasar pewarisan penyakit gen tunggal: autosomal dominan, autosomal resesif, Gen dominan terkait pada kromosom-X, gen resesif terkait-X, dan mitokondria.

a. Autosomal Resesif

Penyakit gen tunggal resesif autosomal hanya terjadi pada individu dengan dua alel mutan dari gen terkait penyakit. Ingat, untuk gen tertentu, seseorang mewarisi satu alel dari ibunya dan satu alel dari ayahnya. Oleh karena itu, individu dengan penyakit gen tunggal resesif autosomal mewarisi satu alel mutan dari gen terkait penyakit dari masing-masing orang tua mereka. Dalam silsilah keluarga dengan beberapa generasi yang terkena, penyakit gen tunggal resesif autosomal sering menunjukkan pola yang jelas di mana penyakit "melewati" satu atau lebih generasi.

Fenilketonuria (PKU) adalah contoh yang menonjol dari penyakit gen tunggal dengan pola pewarisan autosomal resesif. PKU dikaitkan dengan mutasi pada gen yang mengkode enzim fenilalanin hidroksilase (PAH); ketika seseorang memiliki mutasi ini, dia tidak dapat memproduksi PAH dengan baik, sehingga dia kemudian tidak dapat memecah asam amino fenilalanin, yang merupakan bahan penyusun protein makanan yang penting.

Akibatnya, individu dengan PKU menumpuk fenilalanin tingkat tinggi dalam urin dan darah mereka, dan penumpukan ini akhirnya menyebabkan keterbelakangan mental dan kelainan perilaku.

Defisiensi enzim terkait PKU ditentukan secara biokimia pada 1950-an—jauh sebelum gen penyandi PAH dipetakan ke kromosom 12 manusia dan dikloning pada 1983. Secara khusus, Dr. Willard Centerwall, yang anaknya cacat mental, mengembangkan tes diagnostik pertama untuk PKU pada tahun 1957. Disebut tes "popok basah", tes Centerwall melibatkan penambahan setetes besi klorida ke popok basah; jika popok berubah menjadi hijau, bayi didiagnosis dengan PKU. Tes popok basah digunakan untuk menguji bayi dengan andal pada delapan minggu setelah lahir; pada saat ini, bagaimanapun, bayi yang terkena PKU sudah sering mengalami kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki.

Jadi, pada tahun 1960, Dr. Robert Guthrie, yang keponakannya menderita PKU dan yang putranya juga cacat mental, membuat metode yang lebih sensitif untuk mendeteksi peningkatan kadar fenilalanin dalam darah, yang memungkinkan diagnosis PKU dalam tiga hari setelah lahir. Tes Guthrie menggunakan bakteri yang tidak dapat membuat fenilalanin mereka sendiri sebagai pembawa pesan untuk melaporkan kadar fenilalanin dalam darah yang tinggi dalam sampel darah bayi yang diperoleh melalui tusukan tumit. Dengan metode Guthrie, bakteri yang kekurangan fenilalanin ditumbuhkan dalam media bersama-sama dengan piringan kertas yang bernoda setetes darah bayi. Jika kadar fenilalanin dalam darah tinggi, bakteri akan tumbuh dengan kuat, dan diagnosis PKU dapat dibuat. Melalui kemampuan untuk menemukan bahwa anak mereka menderita PKU pada usia dini, orang tua dapat segera merespon dengan memberi makan anak mereka diet yang dimodifikasi rendah protein dan fenilalanin, sehingga memungkinkan perkembangan kognitif yang lebih normal. Tes Guthrie terus digunakan hari ini, dan praktik pengambilan sampel darah bayi melalui tusukan tumit sekarang digunakan dalam berbagai tes diagnostik tambahan.

Beberapa penyakit manusia lainnya, termasuk cystic fibrosis, anemia sel sabit, dan albinisme okulokutaneus, juga menunjukkan

pola pewarisan autosomal resesif. Cystic fibrosis dikaitkan dengan mutasi resesif pada gen CFTR, sedangkan anemia sel sabit dikaitkan dengan mutasi resesif pada gen beta hemoglobin (HBB). Menariknya, meskipun individu homozigot untuk gen HBB mutan menderita anemia sel sabit, pembawa heterozigot resisten terhadap malaria. Fakta ini menjelaskan frekuensi anemia sel sabit yang lebih tinggi pada orang Afrika-Amerika saat ini, yang merupakan keturunan dari kelompok yang memiliki keuntungan melawan malaria endemik jika mereka membawa mutasi HBB. Akhirnya, albinisme okulokutaneus dikaitkan dengan mutasi resesif autosomal pada gen OCA2. Gen ini terlibat dalam biosintesis pigmen melanin, yang memberi warna pada rambut, kulit, dan mata seseorang.

b. Autosomal Dominan

Penyakit gen tunggal dominan autosomal terjadi pada individu yang memiliki salinan mutan tunggal dari gen terkait penyakit. Dalam kasus ini, keberadaan satu salinan gen nonmutan atau "tipe liar" tidak cukup untuk mencegah penyakit. Individu dapat mewarisi salinan mutan dari gen terkait penyakit baik dari ibu yang terkena atau ayah yang terkena.

Penyakit Huntington, gangguan neurodegeneratif progresif, adalah contoh terkenal dari penyakit gen tunggal dominan autosomal; kebanyakan individu dengan satu salinan gen huntingtin mutan (HTT) akan memiliki penyakit Huntington di kemudian hari. Biasanya, penyakit dominan autosomal mempengaruhi individu di tahun-tahun awal mereka dan mencegah mereka hidup melewati masa bayi atau kanak-kanak, yang pada gilirannya menghalangi individu-individu ini untuk bereproduksi dan berpotensi meneruskan mutasi ke keturunan mereka. Namun, dalam kasus penyakit Huntington, onset yang terlambat dari gangguan tersebut berarti bahwa banyak individu yang terkena telah memiliki anak bahkan sebelum mereka menyadari bahwa mereka membawa mutasi tersebut.

Perubahan terkait penyakit pada gen huntington terdiri dari jenis mutasi khusus yang disebut pengulangan triplet; mutasi ini hanyalah pengulangan ekstra dari urutan DNA tiga basa CAG.

Jumlah pengulangan CAG dalam gen huntingtin yang bermutasi menentukan usia di mana seseorang akan mengembangkan penyakit Huntington, serta seberapa parah kondisinya. Tes genetik dapat digunakan untuk menentukan berapa banyak pengulangan CAG dalam gen huntingtin individu, sehingga memberikan penilaian yang sangat akurat dari risiko penyakit individu. Karena orang tua yang terkena memiliki peluang 50% untuk mewariskan salinan mutan dari gen huntingtin ke setiap keturunan mereka, anak-anak dari penderita penyakit Huntington sering dihadapkan pada dilema apakah akan menjalani pengujian tersebut. Pengujian genetik dapat memberikan bantuan langsung dalam mengetahui bahwa seseorang bebas dari penyakit, atau konfirmasi bahwa seseorang pasti akan menderita kondisi tersebut di beberapa titik di masa depan.

Distrofi miotonik, hiperkolesterolemia familial, neurofibromatosis, dan penyakit ginjal polikistik berfungsi sebagai contoh tambahan penyakit gen tunggal dominan autosomal. Distrofi miotonik dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen distrofi myotonica protein kinase (DMPK); hiperkolesterolemia familial dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen reseptor lipoprotein densitas rendah (LDLR) dan gen apolipoprotein B (APOB); dan neurofibromatosis dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen neurofibromin (NF1). Penyakit ginjal polikistik autosomal dominan dapat disebabkan oleh mutasi pada gen penyakit ginjal polikistik 1 (PKD1) atau gen penyakit ginjal polikistik 2 (PKD2); gen PKD1 terletak pada kromosom 16 manusia, sedangkan gen PKD2 terletak pada kromosom 4 manusia.

1Tabel 2. Contoh Beberapa Penyakit Manusia, Cara Pewarisan, dan Gen Terkait

| Tipe pewarisan | Contoh | Gen yang bertanggung jawab |
|-------------------|------------------|--|
| Autosomal Resesif | Phenylketonuria | Phenylalanine hydroxylase (PAH) |
| | Cystic fibrosis | Cystic fibrosis conductance regulator (CFTR) |
| | Anemia sel sabit | Beta hemoglobin (HBB) |

| | | |
|-------------------|----------------------|--------------------------|
| | Albino Huntington | OCA2 Huntington (HTT) |
| Autosomal Dominan | | |

c. Gen Resesif berangkai pada kromosom-X

Penyakit gen tunggal yang melibatkan gen yang ditemukan pada kromosom seks memiliki pola pewarisan yang agak berbeda dari penyakit yang melibatkan gen yang ditemukan pada autosom seseorang. Alasan perbedaan ini terletak pada perbedaan genetik antara pria dan wanita. Ingatlah bahwa betina memiliki dua salinan kromosom X, dan mereka menerima satu salinan dari setiap orang tua. Oleh karena itu, wanita dengan penyakit resesif terkait kromosom X mewarisi satu salinan gen mutan dari ayah yang terkena dan salinan kedua gen mutan dari ibu mereka, yang paling sering merupakan pembawa (heterozigot) tetapi yang mungkin terpengaruh (homozigot). Laki-laki, di sisi lain, hanya memiliki satu salinan kromosom X, yang selalu mereka terima dari ibu mereka. Oleh karena itu, laki-laki dengan penyakit terkait kromosom X selalu menerima salinan gen mutan dari ibu mereka. Selain itu, karena pria tidak memiliki salinan kedua dari kromosom X yang berpotensi "membatalkan" efek negatif dari mutasi terkait-X, mereka jauh lebih mungkin terkena penyakit resesif terkait kromosom X daripada wanita.

Gangguan pembekuan darah hemofilia A adalah salah satu dari beberapa penyakit gen tunggal yang menunjukkan pola pewarisan resesif terkait kromosom X. Laki-laki yang memiliki salinan mutan dari gen faktor VIII (F8) akan selalu menderita hemofilia. Sebaliknya, wanita jarang terkena penyakit ini, meskipun mereka paling sering membawa gen yang bermutasi. Distrofi otot Duchenne adalah contoh lain dari penyakit gen tunggal yang menunjukkan pola pewarisan resesif terkait kromosom X. Kondisi ini dikaitkan dengan mutasi pada gen distrofin (DMD). Penyakit gen tunggal yang melibatkan gen yang ditemukan pada kromosom seks memiliki pola pewarisan yang agak berbeda dari penyakit yang melibatkan gen yang ditemukan pada autosom seseorang. Alasan perbedaan ini terletak pada perbedaan genetik antara pria dan wanita. Ingatlah bahwa betina

memiliki dua salinan kromosom X, dan mereka menerima satu salinan dari setiap orang tua. Oleh karena itu, wanita dengan penyakit resesif terkait kromosom X mewarisi satu salinan gen mutan dari ayah yang terkena dan salinan kedua gen mutan dari ibu mereka, yang paling sering merupakan pembawa (heterozigot) tetapi yang mungkin terpengaruh (homozigot). Laki-laki, di sisi lain, hanya memiliki satu salinan kromosom X, yang selalu mereka terima dari ibu mereka. Oleh karena itu, laki-laki dengan penyakit terkait kromosom X selalu menerima salinan gen mutan dari ibu mereka. Selain itu, karena pria tidak memiliki salinan kedua dari kromosom X yang berpotensi "membatalkan" efek negatif dari mutasi terkait-X, mereka jauh lebih mungkin terkena penyakit resesif terkait kromosom X daripada wanita.

Penyakit yang disebabkan oleh gen resesif pada rangkaian kelamin-X selain Hemofilia yang sudah disebutkan diatas, yaitu buta warna, anodontia.

Buta warna merah-hijau

Penderita tidak dapat membedakan warna merah dan hijau. Penyakit ini herediter dan disebabkan oleh gen resesif c (berasal dari perkataan Inggris: "colorblind") yang terdapat pada kromosom-X. Alelnya dominan C menentukan orang tidak butawarna (normal). Jika orang perempuan normal (homozigotik) kawin dengan seorang laki-laki butawarna, maka semua anaknya akan normal. Ini disebabkan karena ginospermium yang membawa gen dominan C, sehingga zigot mempunyai genotip Cc. berhubung C dominan terhadap c, maka individu Cc adalah normal. Keturunan yang menerima kromosom-Y menjadi anak laki-laki.

Bagaimanakah sekarang apabila keadaannya terbalik, artinya seorang perempuan butawarna kawin dengan seorang laki-laki normal? Jika demikian keadaannya, maka semua anak perempuan akan normal, sedang semua anak laki-laki akan butawarna. Ini disebabkan karena kromosom-X dari anak laki-laki ini berasal dari ibunya, yang membawa gen resesif c.

Disini nampak bahwa sifat dari ayah (yaitu normal) diwariskan kepada semua anak perempuan, sedangkan sifat dari ibu (yaitu butawarna) diwariskan kepada semua anak laki-laki. Cara mewariskan sifat keturunan demikian itu dinamakan cara mewariskan bersilang (dalam bahasa Inggris: "criss-cross inheritance") dan ini merupakan ciri khas bagi pewarisan gen-gen yang terdapat pada kromosom-X.

Jika diagram perkawinan tersebut diperhatikan, maka semua anak perempuan normal, namun heterozigotik Cc. Andaikan gadis ini di kemudian hari mendapatkan suami normal, maka semua anak perempuan akan normal, tetapi separoh dari jumlah anak laki-laki kemungkinan butawarna (Gambar 5.5). Anak laki-laki ini butawarna, disebabkan karena ia menerima kromosom-X yang membawa c berasal dari ibunya. Jadi ibunya merupakan "carrier" (pembawa) gen untuk butawarna.

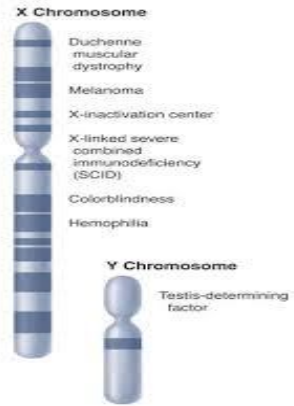
| | | | |
|--------------|--|-----------------------|------------------|
| P | pria normal | >< | wanita pembawa |
| | XY | >< | XX ^{cb} |
| F | XX, XY, XX ^{cb} , X ^{cb} Y | | |
| Fenotip F1 : | Wanita normal (XX) | | |
| | Pria normal | (XY) | |
| | Wanita normal | (XX ^{cb}) | |
| | Pria buta warna | (X ^{cb} Y) | |

Akan tetapi andaikata gadis tersebut menikah dengan laki-laki butawarna, maka separoh dari jumlah anak perempuan akan normal, dan separoh lainnya butawarna. Demikian pula keadaannya pada anak laki-laki.

d. Gen dominan berangkai pada kromosom-X

Beberapa bentuk penyakit manusia yang diturunkan secara dominan terkait dengan kromosom X. Wanita dengan penyakit dominan terkait kromosom X dapat mewarisi gen mutan dari ibu yang terkena atau ayah yang terkena, sedangkan pria selalu mewarisi penyakit tersebut dari ibu yang terkena.

Contoh penyakit dominan terkait kromosom X jarang terjadi, tetapi beberapa memang ada. Misalnya, mutasi dominan pada gen endopeptidase pengatur fosfat (PHEX), yang berada pada kromosom X, terkait dengan rakhitis hipofosfatemia dominan terkait-X. Demikian pula, sindrom Rett, penyakit perkembangan saraf, dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen protein 2 pengikat metil-CpG (MECP2). Sindrom Rett hampir secara eksklusif mempengaruhi perempuan, karena embrio laki-laki dengan mutasi dominan pada gen MECP2 jarang bertahan.



1Gambar 5.5 Gen-gen yang terangkai pada kromosom X dan Y

e. Gen berangkai pada kromosom Y

Seperti penyakit dominan terkait-X, penyakit terkait kromosom Y juga sangat jarang. Karena hanya laki-laki yang memiliki kromosom Y dan mereka selalu menerima kromosom Y dari ayah

mereka, penyakit gen tunggal terkait-Y selalu diturunkan dari ayah yang terkena kepada anak laki-laki mereka. Tidak ada bedanya apakah mutasi terkait kromosom Y itu dominan atau resesif, karena hanya satu salinan gen yang bermutasi yang pernah ada; dengan demikian, fenotipe terkait penyakit selalu muncul. Salah satu contoh gangguan terkait Y adalah kegagalan spermatogenik nonobstruktif, suatu kondisi yang menyebabkan masalah infertilitas pada pria. Gangguan ini dikaitkan dengan mutasi pada gen 9Y protease spesifik ubiquitin (USP9Y) pada kromosom Y.

III. Kelainan Multifaktorial

Gangguan tipe ini disebabkan oleh kelainan pada gel ganda, seringkali disebabkan oleh interaksi kompleks dengan lingkungan dan faktor gaya hidup (diet), juga diketahui sebagai gangguan kompleks atau poligenik. Beberapa contoh kelainan yang termasuk ke tipe ini yaitu: kanker, penyakit jantung, diabetes, Alzheimer, tekanan darah tinggi, arthritis dan obesitas. Tidak jarang sebutan untuk kelainan disebut pleiotropi.

IV. Kelainan genetik mitokondria






Gangguan ini disebabkan oleh mutasi yang terjadi pada DNA diluar inti , yaitu mitokondria. Tiap mitokondria mengandung 5-10 potongan DNA melingkar. Seperti sel telur, menjaga mitokondria ini selama fertilisasi. Sehingga, tipe gangguan ini selalu diwariskan dari ibu. Contoh kelainan yang termasuk ke tipe ini diantaranya; ensefalopati mitokondria, asidosis laktat mirip stroke (MELAS), bentuk langka dari dementia, Leber's hereditary atrofi (LHON), penyakit mata; dan epilepsi mioklonik dengan merah kasar b (MERRF).

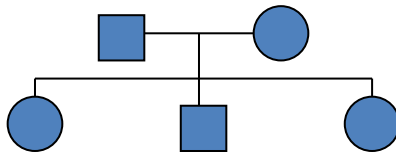
5.2. Analisis Pedigree.

Pedigree merupakan pohon silsilah keluarga yang mencantumkan pewarisan satu atau beberapa sifat. Pedigree dapat dipergunakan untuk menentukan apakah suatu sifat/penyakit disebabkan oleh alel dominan atau resesif, apakah

alel penyebab penyakit terdapat pada autosom atau kromosom sex, ataukah gen penyebab penyakit terdapat di inti atau sitoplasma. Simbol-simbol yang umum dipergunakan dalam pedigree dapat dilihat pada tabel di bawah ini

Simbol dan aturan:

- Laki-laki =  Perempuan = 
- Menderita =  normal =  Carrier = 
- Hubungan orangtua bersama dengan garis dan membuat

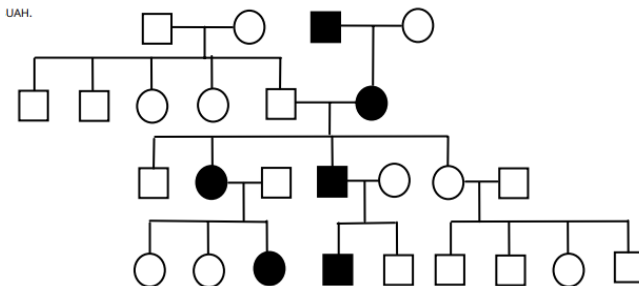


garis lurus untuk menghubungkan dengan keturunan.

a. Autosomal dominan (familial hypercholesterolemia, achondroplasia, Huntington disease: Suatu sifat dianggap dominan ketika terdapat fenotipe klinis dalam genotip heterozigot. Fenotipe biasanya lebih parah pada homozigot.

Contoh: aa normal dan Aa terpengaruh.

1. Pola silsilah untuk sifat Autosomal dominan



2. Diagram perkawinan: P: Aa x aa

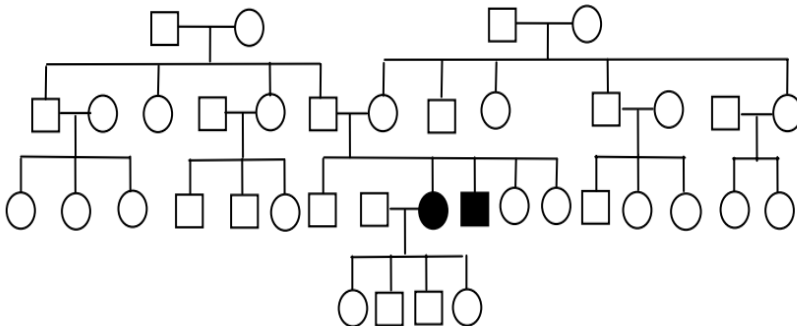
| | |
|----|----|
| Aa | aa |
| Aa | aa |

Anak : Aa (50%), aa (50%)

Aa - terpengaruh : aa - normal

b. Autosomal resesif: (Cystic fibrosis, Tay-Sachs disease, sickle cell disease, α_1 -antitrypsin deficiency, Phenylketonuria).

1. Pola silsilah untuk sifat Autosomal resesif: Anak yang memiliki sifat/penyakit umumnya lahir dari dua orang tua yang normal. Penyakit tidak ditemukan pada setiap generasi atau terjadi skip-generation



2. Diagram perkawinan: P: Aa x Aa

| | |
|----|----|
| AA | Aa |
| Aa | aa |

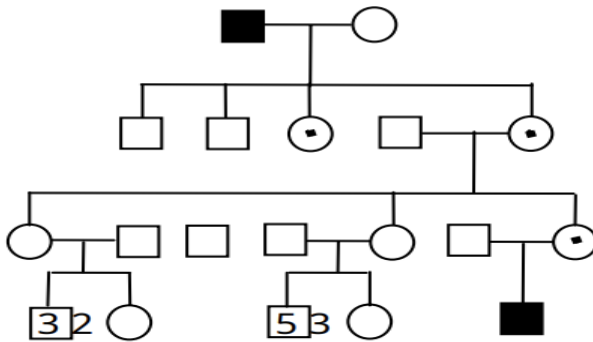
Anak-anak: AA - biasa; Aa - normal (pembawa); aa= terpengaruh AA (25%), Aa, Aa (50%), aa

(25%)

c. Rangkaian resesif pada kelamin X: (hemofilia A, distrofi otot Duchenne, Sindrom Lesch-Nyhan, Hunter penyakit).

1. Pola Silsilah untuk sifat Rangkai resesif pada kromosom X:

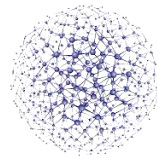
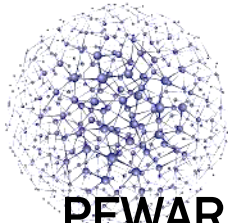
- Ditentukan oleh gen pada kromosom X.
- Betina adalah XX, jantan adalah XY: jantan hemizigot untuk lokus pada kromosom X.
- Sifat terjadi terutama pada laki-laki



2. Diagram perkawinan: P: XAY x XAXa

| | |
|----|----|
| AA | Aa |
| AY | aY |

Anak-anak: AY-pria normal 25%; aY pria yang terpengaruh 25%; AA - wanita normal 25%; Aa - wanita heterozigot (normal) 25%



BAB VI

PEWARISAN MODIFIKASI MENDEL

Tipe pewarisan yang dimaksud disini adalah modifikasi dari Mendel, yakni bukan lagi gel tunggal. Pada manusia sendiri pola pewarisannya susah untuk mengikuti pola pewarisan Mendel. modifikasi yang dimaksudkan tadi yaitu pengembangan dari hipotesa Mendel. akan tetapi pendapat beberapa ahli menyatakan bahwa ini adalah sebuah penyimpangan dari hukum Mendel, dimana kenyataannya gen-gen tersebut saling berinteraksi hingga membentuk gen atau ciri yang baru. Menyimpang yang dimaksud disini adalah dari formulasi matematika genotip dan fenotip yang terbentuk dari hasil persilangannya tidak sama dengan kuantitatif Mendel. Di bab ini penulis akan menguraikan pembahasan ini menjadi dua: interaksi alel dan interaksi gen

6.1 Interaksi alel

Sebutan istilah bagi jenis gen yang sesuai dengan Interaksi alel hanya terjadi pada monohibrid, jadi ingat bahwa seharusnya nisbah formulasi matematikanya adalah 3:1. Perbedaan nilai membuktikan adanya penyimpangan.

a. Kodominansi

Hampir serupa dengan semi dominansi (dominansi tidak sempurna), peristiwa kodominansi akan menghasilkan nisbah fenotipe 1 : 2 : 1 pada generasi F₂. Bedanya, kodominansi tidak memunculkan sifat antara pada individu heterozigot, tetapi menghasilkan sifat yang merupakan hasil ekspresi masing-masing alel. Dengan perkataan lain, kedua alel akan sama-sama diekspresikan dan tidak saling menutupi.

Peristiwa kodominansi dapat dilihat misalnya pada pewarisan golongan darah sistem ABO pada manusia (lihat juga bagian pada bab ini tentang beberapa contoh alel ganda). Gen I^A dan I^B masing-masing menyebabkan terbentuknya antigen A dan antigen B di dalam eritrosit individu yang memilikinya. Pada individu dengan golongan darah AB (bergenotipe $I^A I^B$) akan terdapat baik antigen A maupun antigen B di dalam eritrositnya. Artinya, gen I^A dan I^B sama-sama diekspresikan pada individu heterozigot tersebut.

Perkawinan antara laki-laki dan perempuan yang masing-masing memiliki golongan darah AB dapat digambarkan seperti pada diagram berikut ini.

$$\begin{array}{ccc}
 I^A I^B & \times & I^A I^B \\
 \\
 1 I^A I^A & \text{(golongan darah A)} & \\
 2 I^A I^B & \text{(golongan darah AB)} & \\
 1 I^B I^B & \text{(golongan darah B)} &
 \end{array}$$

Golongan darah A : AB : B = 1 : 2 : 1

Gambar 6.1 Diagram persilangan sesama individu bergolongan darah AB

b. Gen Letal

Gen letal ialah gen yang bisa menyebabkan kematian pada individu homozigot. Kematian tersebut dapat terjadi pada masa embrio atau beberapa saat setelah kelahiran. Akan tetapi, adakalanya pula terdapat sifat subletal, yang menyebabkan kematian pada waktu individu yang bersangkutan menjelang dewasa.

Terdapat dua macam gen letal, yaitu. gen letal dominan dan gen letal resesif. Gen letal dominan dalam keadaan heterozigot dapat menimbulkan efek subletal atau kelainan fenotipe, sedang

gen letal resesif cenderung menghasilkan fenotipe normal pada individu heterozigot.

- **Gen letal dominan pada manusia: *Brachydactily (Brachy phalangi)*.**

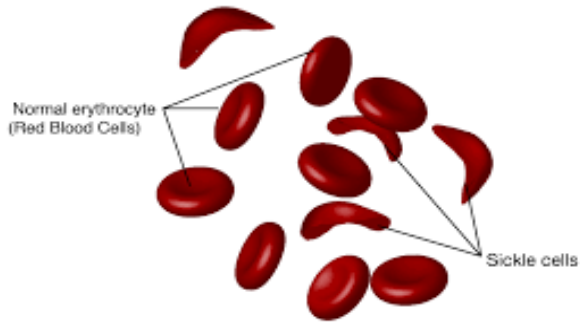
Kelainan ini ditandai dengan ciri fisik jari pendek disebabkan oleh tulang-tulang jari pendek. Kelainan ini disebabkan oleh gen B yang bersifat menurun (karier). Alel penderita adalah heterozigot *Bb*, sedang orang yang normal adalah homozigot resesif *bb* dan jika menjadi homozigot *BB* akan menjadi letal (Gambar 6.1)

1Tabel 3. Hasil persilangan antara kedua pasangan dengan *Brachydactily*

| | | |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Jantan betina | B | b |
| B | BB (Letal) | Bb (<i>Brachydactily</i>) |
| b | Bb (<i>Brachydactily</i>) | Bb (normal) |

- **Gen Letal resesif pada manusia**

Peristiwa gen letal resesif pada manusia dapat dilihat pada penyakit anemia sel sabit (*anemia sickle cell*). Anemia sel sabit merupakan kelainan darah yaitu berupa perubahan bentuk eritrositnya. Dalam keadaan normal, eritrosit harusnya berbentuk bulat pipih, namun karena kelainan ini bentuknya berubah menyerupai sabit atau seperti huruf C (Gambar 6.2).



1Gambar 6.2 sel darah merah normal dan sel sabit
(Sumber: genome.gov)

Keadaan tersebut tentu saja membahayakan tubuh jika tidak ditangani serius. Oleh karena bentuk sabit itu akan membuat sel darah merah susah untuk bergerak. Seperti yang diketahui besarnya peran sel darah merah dalam membawa oksigen dan zat makan ke seluruh bagian tubuh. Hampir semua pasien anemia sel sabit juga memiliki anggota dalam keluarganya dengan penyakit yang serupa.

P. Ss ♂ x Ss ♀
Gamet. S, s S, s

| | | |
|---|----|-----|
| ♂ | S | s |
| ♀ | SS | Ss |
| s | Ss | Ss* |

11Gambar 6.3 Diagram persilangan Sicklemia

Rasio Fenotip:

1 normal homozigot: 2 normal heterozigot : 1 letal

c. Alel ganda

Sudah diuraikan sebelumnya bahwa alel merupakan bentuk alternatif dari suatu gen yang terdapat pada lokus tertentu. Individu dengan genotipe AA dikatakan mempunyai alel A, sedang individu aa mempunyai alel a. Demikian pula individu Aa memiliki dua macam alel, yaitu A dan a. Jadi, lokus A dapat ditempati oleh sepasang atau dua buah alel, yaitu AA, Aa atau aa, bergantung kepada genotipe individu yang bersangkutan.

Namun yang sebenarnya lebih umum dijumpai adalah bahwa pada suatu lokus tertentu dimungkinkan munculnya lebih dari hanya dua macam alel, sehingga lokus tersebut dikatakan memiliki sederetan alel. Fenomena semacam ini disebut sebagai alel ganda (*multiple alleles*).

Golongan darah sistem ABO pada manusia

Pada tahun 1900 K. Landsteiner menemukan lokus ABO pada manusia yang terdiri atas tiga buah alel, yaitu I^A , I^B , dan I^O . Dalam keadaan heterozigot I^A dan I^B bersifat kodominan, sedang I^O merupakan alel resesif (lihat juga bagian kodominansi pada bab ini). Genotip dan fenotip individu pada sistem ABO dapat dilihat pada tabel 6.1.

1Tabel 4. Genotip dan fenotip individu pada sistem ABO

| Genotipe | Fenotipe |
|--------------------------|----------|
| $I^A I^A$ atau $I^A I^O$ | A |
| $I^B I^B$ atau $I^B I^O$ | B |
| $I^A I^B$ | AB |
| $I^O I^O$ | O |

Lokus ABO mengatur tipe glikolipid pada permukaan eritrosit dengan cara memberikan spesifikasi jenis enzim yang mengatalisis pembentukan polisakarida di dalam eritrosit tersebut. Glikolipid yang dihasilkan akan menjadi penentu karakteristik reaksi antigenik terhadap antibodi yang terdapat di dalam serum darah. Antibodi adalah zat penangkal terhadap berbagai zat asing (antigen) yang masuk ke dalam tubuh.

Dalam tubuh seseorang tidak mungkin terjadi reaksi antara antigen dan antibodi yang dimilikinya sendiri. Namun, pada transfusi darah kemungkinan terjadinya reaksi antigen-antibodi yang mengakibatkan terjadinya aglutinasi (penggumpalan) eritrosit tersebut sangat perlu untuk diperhatikan agar dapat dihindari. Tabel 6.2 memperlihatkan kompatibilitas golongan darah sistem ABO pada transfusi darah.

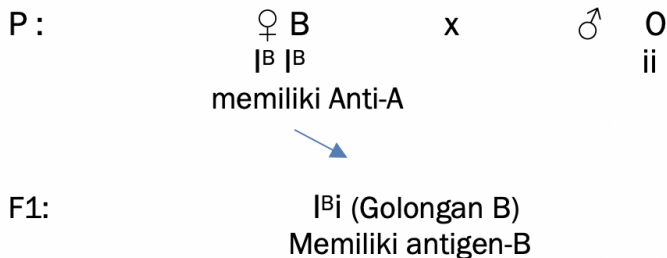
Sebenarnya masih banyak lagi sistem golongan darah pada manusia. Saat ini telah diketahui lebih dari 30 lokus yang mengatur sistem golongan darah, dalam arti bahwa tiap lokus mempunyai alel yang menentukan jenis antigen yang ada pada permukaan eritrosit. Namun, di antara sekian banyak yang dikenal tersebut, sistem ABO dan MN merupakan dua dari tiga sistem golongan darah pada manusia yang paling penting. Satu sistem lainnya adalah sistem Rh (resus).

1Tabel 5. Kompatibilitas golongan darah sistem ABO pada transfusi darah.

| Golongan darah | Antigen dalam eritrosit | Antibodi dalam serum | Eritrosit yang digumpalkan | Golongan darah donor |
|----------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| A | A | anti B | B dan AB | A dan O |
| B | B | anti A | A dan AB | B dan O |
| AB | A dan B | - | - | A, B, AB, dan O |
| O | - | anti A dan anti B | A, B, dan AB | O |

Dengan adanya peluang reaksi antigen - antibodi dalam golongan darah manusia, maka dilihat dari kompatibilitas golongan darah antara suami dan istri dapat dibedakan dua macam perkawinan, masing-masing

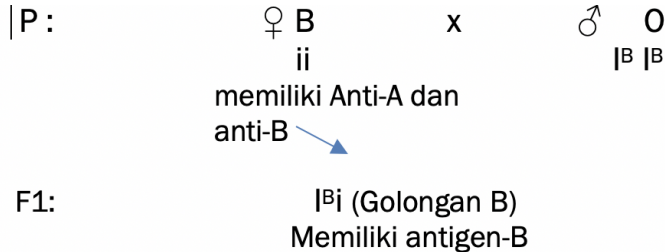
1. Perkawinan yang kompatibel, yaitu perkawinan yang tidak memungkinkan berlangsungnya reaksi antigen-antibodi di antara ibu dan anak yang dihasilkan dari perkawinan tersebut.



Disini jelas dilihat perkawinan ini tidak beresiko anti-A dari Ibu tidak akan bertemu dengan antigen B dari anak.

2. Perkawinan yang inkompatibel, perkawinan yang memungkinkan berlangsungnya reaksi antigen-antibodi di antara ibu dan anak yang dihasilkan dari perkawinan tersebut, dengan artian zat anti dari serum darah ibu bertemu dengan antigen dari eritrosit bayi dalam kandungan.

Contohnya: tohny



Disini jelas bisa dilihat bahwa anti-B dari darah ibu akan bertemu dengan antigen-B dari eritrosit bayi.

6.2. Interaksi Gen

Selain mengalami berbagai modifikasi nisbah fenotipe karena adanya peristiwa aksi gen tertentu, terdapat pula penyimpangan semu terhadap hukum Mendel yang tidak melibatkan modifikasi nisbah fenotipe, tetapi menimbulkan fenotipe-fenotipe yang merupakan hasil kerja sama atau interaksi dua pasang gen nonalelik. Peristiwa semacam ini dinamakan interaksi gen.

Modifikasi nisbah 9 : 3 : 3 : 1 disebabkan oleh peristiwa yang dinamakan epistasis, yaitu tertutupinya ekspresi suatu gen non-alelik. Jadi, dalam hal ini suatu gen bersifat dominan terhadap gen lain yang bukan alelnya. Ada beberapa macam epistasis, Ada banyak peristiwa peristiwa epistasis yang sering dijumpai terjadi pada taaman dan hewan, yaitu epistasis resesif, epistasis dominan, epistasis dominan-resesif, epistasis resesif rangkap, epistasis dominan rangkap masing-masing menghasilkan nisbah fenotipe yang berbeda pada generasi F₂.

a. Peristiwa epistasis pada manusia

Pada manusia juga dikenal kelainan bisu-tuli yang disebabkan oleh interaksi gen. Gen ditentukan oleh kehadiran gen dominan D dan E, jadi seseorang akan muncul sifat bisu tuli jika muncul dalam genotip hanya D atau E saja atau ketiadaan kedua gen dominan tersebut. Seseorang akan berbicara dan mendengar

normal sejak lahir jika ia memiliki gen dominan D dan E bersamaan. Disini dapat dilihat bahwa gen D dan E saling membantu dalam memperlihatkan fenotip normal. Gen demikian disebut juga *gen-gen komplementer*.

| | | | |
|------------------|------------|---|-------------------|
| P : | DDee | x | ddEE |
| | Bisu, Tuli | | Bisu, Tuli |
| F ₁ : | | | |
| | | | DdEe |
| | | | Normal |
| F ₂ : | | | |
| | 9 D-E | | Normal |
| | 3 D-ee | | Bisu Tuli |
| | 3 ddE- | | Bisu Tuli |
| | 1 ddee | | Bisu Tuli |
| Fenotip: | Normal | 👉 | Bisu Tuli = 9 : 7 |

b. Poligen pada manusia

Lazimnya seperti pada pewarisan mendel yaitu suatu kelas fenotip bisa dibedakan dari kelas fenotip lainnya. Akan tetapi kenyataannya sifat keturunan tidak dapat dipisahkan semudah itu. Terdapat berbagai karakteristik pada manusia diwariskan secara poligeni. Karakteristik-karakteristik tersebut antara lain tinggi badan, berat badan, sidik jari, warna kulit, dan warna mata (Gambar 6.9). Timbulnya variasi yang dalam sifat keturunan tertentu disebabkan oleh pengaruh *gen-gen ganda (multiple gene atau poligen)*.

- Warna mata

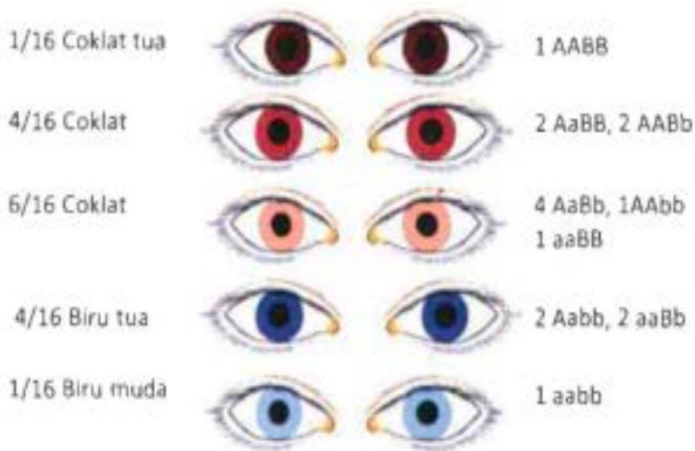
Perkawinan sepasang suami-istri, masing-masing bergenotip mata coklat dan mata biru, menghasilkan anak dengan genotip AaBb mata coklat muda. Jika anak perempuan tersebut kemudian menikah dengan pria bermata coklat maka ada lima kemungkinan warna mata yaitu coklat tua, coklat, coklat muda, biru tua, dan biru muda.

P : A A B B x a a b b
 Mata coklat mata biru

F₁ : A a B b
 Coklat muda

1Gambar 6.4. Diagram persilangan epistasis resesif ganda

F₂:



1Gambar 6.4 Diagram persilangan F₁ dan F₂ poligen pewarisan warna mata (Sumber: Wina Dian Savitri, Dasar-dasar Genetika Mendel, 2018)

Sama seperti warna mata, warna kulit juga disebabkan oleh keberadaan pigmen melanin yang dihasilkan oleh sel melanosit. Warna kulit manusia bervariasi dari hitam sampai putih tergantung pada banyaknya alel dominan yang dimiliki seseorang. Semakin banyak alel dominan maka warna kulit semakin mendekati hitam sedangkan semakin sedikit alel dominan yang

dimiliki maka warna kulit semakin mendekati putih. Pewarisan warna kulit yang bersifat poligeni pada manusia dapat menyebabkan terjadinya peristiwa langka yaitu lahirnya kembar dengan warna kulit yang bertolak belakang.

- Sidik jari

Pewarisan lainnya yang juga dipengaruhi oleh poligen yaitu sidik jari. Susunan rigi pada epidermis yang dikendalikan oleh poligen dapat digunakan untuk mengidentifikasi seseorang karena polanya tidak akan berubah seumur hidup. Galton (1892) mengklasifikasikan pola sulur rigi menjadi 3 kelompok berdasarkan jumlah triradius yang terdapat pada ujung jari yaitu (Gambar 6.8):

1. Arch, tidak ada triradius. Pola ini paling sedikit ditemukan, paling banyak ditemukan pada populasi Bushman. Pada pola Arch, jumlah rigi adalah nol.
2. Loop, terdapat satu triradius. Merupakan pola yang paling banyak ditemukan baik pada populasi orang kulit putih maupun kulit hitam. Loop dibedakan menjadi dua yaitu Loop radial, jika pola sulurnya terbuka ke arah ujung jari atau ke atas. Loop ulnar, jika pola sulurnya terbuka ke arah pangkal jari atau ke bawah.
3. Wohrl, terdapat dua triradius. Banyak ditemukan pada populasi Mongoloid, penduduk asli Australia, dan Melanesia di Pasifik.



1Gambar 6.5 Pola sidik jari (Sumber: Genetika Manusia, Suryo)

Dalam populasi rata-rata, terdapat pola Arch sebanyak 5%, pola Loop 65 – 75%, dan pola Wohrl sebanyak 25 – 30%. Frekuensi pola sulur antara laki-laki dan perempuan juga berbeda. Jumlah rigi rata-rata pada perempuan sebanyak 127, sedangkan laki-laki memiliki jumlah yang lebih banyak yaitu sebanyak 144. Teknik penghitungan rigi dilakukan dengan menjumlah rigi pada semua jari tangan (total finger ridge count).

- Tinggi badan

Pengaruh lingkungan terhadap tinggi badan sangat jelas— orang yang tidak cukup makan tidak mencapai potensi genetik mereka untuk tinggi badan. Siswa berbaris menurut tinggi badan, tetapi dibesarkan dalam dua dekade yang berbeda dan dalam keadaan yang berbeda, menggambarkan efek gen dan lingkungan pada sifat yang terus berubah ini. Siswa dari tahun 1920 rata-rata jauh lebih pendek daripada siswa dari tahun-tahun terakhir. Individu tertinggi dari tahun 1920 adalah 5'9" atau setara 175 cm, sedangkan yang tertinggi sekarang adalah 6'5" = 195 cm (Data diambil dari Universitas Notre Dame). Perbedaannya dikaitkan dengan perbaikan pola makan dan kesehatan secara keseluruhan yang lebih baik dan mungkin fakta bahwa banyak pria terbunuh dalam perang dunia pertama.

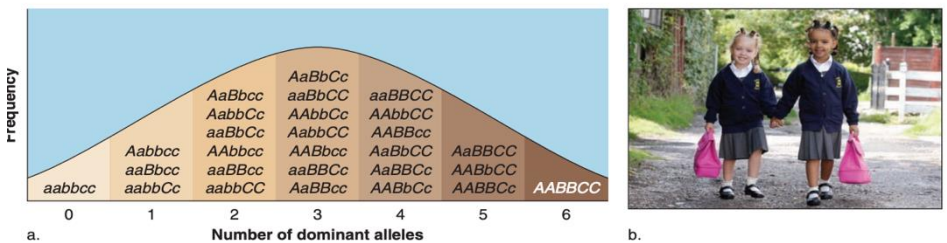
Hasil penelitian ada yang menyatakan, setidaknya ada 4 pasang gen ikut mempengaruhinya. Gennya terdiri dari **gen-gen dasar** (yaitu gen yang menentukan tinggi dasar orang) diberi simbol a, b, c, d ; dan **gen-gen ganda** (yaitu gen-gen yang memberi tambahan pada tinggi dasar) diberi simbol huruf T (untuk tinggi) dan t (untuk rendah).

Misalnya, jika kita mengambil tinggi dasar orang Indonesia normal 140 cm. Setiap alel T yang terdapat dalam genotip seseorang memberi tambahan (perumpamaan = 6 cm). Alel t tidak memberi pengaruh tambahan pada tinggi dasar orang. Jadi laki-laki bergenotip $a^T a^T b^T b^t c^T c^t d^T d^t$ akan mempunyai ukuran tinggi $140 \text{ cm} + (5 \times 6 \text{ cm}) = 170 \text{ cm}$. Orang perempuan bergenotip $a^T a^T b^t b^t c^t c^t d^T d^t$ mempunyai ukuran tinggi $140 \text{ cm} + (2 \times 6) = 152 \text{ cm}$. Jika kedua orang tersebut kawin, maka

fenotip anak-anak mereka memiliki ukuran tinggi yang berbeda-beda.

- Warna kulit

Lebih dari 100 gen mempengaruhi pigmentasi pada kulit, rambut, dan iris. Pigmen melanin mewarnai kulit menjadi berbeda derajat pada individu yang berbeda. Di kulit, seperti di iris, melanosit adalah sel yang mengandung melanin dalam paket yang disebut melanosom. Melanosit memanjang di antara sel-sel kulit seperti ubin, mendistribusikan butiran pigmen melalui lapisan kulit. Beberapa melanin keluar dari melanosit dan memasuki sel-sel yang mengeras di lapisan atas kulit. Di sini melanin pecah berkeping-keping, dan saat sel-sel kulit didorong ke permukaan kulit saat sel-sel induk di bawahnya membelah, potongan-potongan melanin memberikan warna. Pigmen melindungi terhadap kerusakan DNA dari radiasi ultraviolet. Paparan sinar matahari meningkatkan sintesis melanin. menunjukkan model tiga gen untuk warna kulit manusia. Ini adalah penyederhanaan yang berlebihan, tetapi menggambarkan bagaimana beberapa gen dapat berkontribusi pada sifat variabel.



1Gambar 6.6 Variasi warna kulit. Sebuah model dari tiga gen A, B, C sebagai gen dasar, dengan masing-masing dua alel sebagai gen dasar, dapat menjelaskan warna kulit manusia yang luas.

(b) Manusia datang dalam berbagai macam warna kulit. Gen warna kulit dapat bermacam-macam dengan cara yang menarik. Kedua anak perempuan ini, Marcia dan Millie, adalah kembar. Ayah mereka adalah Jamaika dengan kulit gelap dan ikal gelap ketat dan ibu mereka orang Eropa dengan kulit putih dan rambut cokelat keemasan

Kita semua memiliki jumlah melanosit yang hampir sama per satuan luas kulit. Orang memiliki warna kulit yang berbeda karena mereka bervariasi dalam jumlah melanosom, ukuran, dan kepadatan distribusi pigmen. Warna kulit yang berbeda muncul dari jumlah dan distribusi potongan melanin dalam sel-sel di lapisan kulit paling atas. Warna kulit merupakan salah satu ciri fisik yang digunakan untuk membedakan ras. Definisi ras yang sebagian besar didasarkan pada warna kulit lebih merupakan konstruksi sosial daripada konsep biologis, karena warna kulit hanyalah satu dari ribuan sifat yang frekuensinya bervariasi dalam populasi yang berbeda. Dari perspektif genetik, ketika mengacu pada nonmanusia, ras adalah kelompok dalam spesies yang dibedakan oleh frekuensi alel yang berbeda. Manusia sebenarnya jauh lebih sedikit variabel dalam penampilan daripada mamalia lain. Kita dapat mengklasifikasikan orang berdasarkan warna kulit karena itu adalah cara yang terlihat jelas untuk membedakan individu, tetapi sifat ini adalah bukan indikator keturunan yang dapat diandalkan. Konsep ras berdasarkan warna kulit berantakan ketika mempertimbangkan banyak gen. Artinya, dua orang dengan kulit yang sangat gelap mungkin kurang mirip dibandingkan dengan orang lain dengan kulit yang sangat terang. Misalnya, orang Afrika sub-Sahara dan penduduk asli Australia memiliki kulit gelap, tetapi sangat berbeda dalam karakteristik bawaan lainnya. Kulit gelap mereka mungkin mencerminkan adaptasi terhadap kehidupan di iklim tropis yang cerah daripada nenek moyang bersama baru-baru ini.

Data penelitian pada 100 siswa menunjukkan kontribusi dari varian gen "putih Eropa", "Afrika hitam", "Asia", dan "penduduk asli Amerika". Banyak siswa yang terkejut. Seorang pria kulit hitam berkulit terang mengetahui bahwa secara genetik dia kira-kira setengah hitam, setengah putih. Siswa lain yang menganggap dirinya hitam adalah 58 persen kulit putih Eropa. Sensus AS, sebagai pengakuan atas kerumitan mengklasifikasikan orang ke dalam ras berdasarkan warna kulit, mulai mengizinkan "ras campuran" sebagai kategori pada tahun 2000. Dalam pengertian genetik, konsep ras berdasarkan warna kulit memiliki sedikit arti,

tetapi dalam pengertian praktis, kelompok ras memiliki insiden penyakit tertentu yang berbeda, karena kecenderungan untuk memilih pasangan dalam suatu kelompok, yang mempertahankan alel tertentu. Namun, perbedaan ras dalam prevalensi penyakit juga dapat diakibatkan oleh ketidaksetaraan sosial, seperti akses ke nutrisi yang baik atau perawatan kesehatan. Pengamatan bahwa populasi ras tertentu memiliki insiden penyakit tertentu yang lebih tinggi telah menyebabkan "pereseapan berbasis ras." Misalnya, obat hipertensi dan penyakit jantung tertentu dipasarkan ke Afrika-Amerika, karena kelompok ini memiliki insiden yang lebih tinggi dari kondisi ini daripada orang-orang dalam kelompok lain. Tetapi pada tingkat individu, orang kulit putih mungkin ditolak obat yang akan bekerja, atau orang kulit hitam diberikan obat yang tidak, jika keputusan pengobatan didasarkan pada sifat yang tidak terkait langsung dengan bagaimana tubuh merespons obat. Lebih akurat untuk meresepkan obat berdasarkan genotipe pribadi yang menentukan apakah obat tertentu akan bekerja atau memiliki efek samping, daripada berdasarkan warna kulit seseorang. Sebagai contoh, peneliti membuat katalog 23 penanda untuk gen yang mengontrol metabolisme obat pada 354 orang yang mewakili kulit hitam (Bantu, Ethiopia, dan Afro-Karibia), kulit putih (Yahudi Norwegia, Armenia, dan Ashkenazi), dan orang Asia (Cina dan Nugini). Penanda genetik dibagi menjadi empat kelompok yang sangat berbeda yang memprediksi mana dari beberapa pengencer darah, kemoterapi, dan obat penghilang rasa sakit yang akan efektif—dan kelompok respons ini sama sekali tidak cocok dengan kelompok berdasarkan warna kulit.

6.3. Pola pewarisan lainnya

a. *Gen Yang Pengaruhnya Terbatas Pada Jenis Kelamin Tertentu*

Pada orang laki-laki dikenal tanda-tanda kelamin sekunder, seperti kumis, janggut, dan suara besar, walaupun banyak juga laki-laki yang tak berkumis, tak berjanggut dan mempunyai suara kecil. Pada orang perempuan tanda itu berupa tumbuhnya payudara yang menarik perhatian. Tanda kelamin sekunder itu dipengaruhi oleh gen-gen yang ekspresinya terbatas pada salah satu jenis kelamin saja (dalam bahasa Inggris disebut

“Sex Limited Genes”), walaupun gen-gen itu terdapat pada kedua jenis kelamin. Misanlnya gen yang mengatur ukuran dan bentuk penis (alat kelamin pada laki-laki) terdapat pada kedua jenis kelamin, tetapi ekspresinya hanya pada laki-laki saja. Demikian pula dengan gen yang mengatur pertumbuhan payudara hanya menunjukkan pengaruhnya pada perempuan saja.

b. Gen Yang Dipengaruhi Oleh Jenis Kelamin

Biasanya gen dominan memperlihatkan pengaruhnya pada individu laki-laki/ jantan maupun perempuan/betina. Baru dalam keadaan homozigotik resesip, pengaruh dominan itu tidak akan menampakkan diri dalam fenotip.

Di sini akan diterangkan gen-gen yang dominasinya bergantung dari jenis kelamin individu.

Beberapa contoh dapat diberikan disini.

1. Kepala botak, seperti kepunyaan bintang film Telly Savalas dan Yul Brynner. Kepala botak ini bukan akibat bukan penyakit atau kekurangan gizi dalam makanan, akan tetapi benar-benar keturunan. Walaupun lazimnya kepala botak terdapat pada laki-laki, namun sekali-sekali dapat dilihat adanya perempuan dengan kepala botak.

Biasanya sifat kepala botak baru akan nampak setelah orang itu berusia sekitar 30 (tiga puluh) tahun. Di usia kanak-kanak atau remajanya ia masih berambut normal. Mula-mula dikira bahwa kepala botak itu disebabkan oleh gen yang terdapat pada kromosom kelamin, seperti halnya dengan butawarna. Akan tetapi kenyataan menunjukkan bahwa seseorang ayah yang mempunyai kepala botak bisa mempunyai anak laki-laki yang botak pula. Kenyataan ini membuktikan bahwa dugaan tersebut di atas tidak dapat dibenarkan, karena seandainya gen untuk kepala botak itu terdapat kromosom-X maka tidak mungkin ayah dan anaknya laki-laki mempunyai sifat yang sama. Andaikata gen itu diduga terdapat pada kromosom-Y, maka dugaan itu pun tak dapat

dibenarkan, mengingat bahwa ada perempuan yang mempunyai kepala botak.....

Berhubung dengan itu diambil kesimpulan bahwa kepala botak itu disebabkan oleh gen yang dipengaruhi oleh jenis kelamin (dalam bahasa Inggris disebut "*Sex influenced gene*").

Jika B merupakan gen yang menentukan kepala botak dan alelnya b menentukan kepala berambut normal, maka pengaruh jenis kelamin itu demikian rupa sehingga gen B itu dominan pada laki-laki, tetapi resesip pada perempuan. Peluang munculnya gen itu menjadi sebagai berikut:

| Genotip | Laki-laki | Perempuan |
|---------|-------------|-------------|
| BB | botak | botak |
| Bb | botak | tidak botak |
| bb | tidak botak | tidak botak |

Andaikata seorang laki-laki berkepala botak kawin dengan seorang perempuan tidak botak (kedua-duanya homozigotik), maka semua anaknya laki-laki akan botak, sedangkan semua anaknya perempuan tidak botak

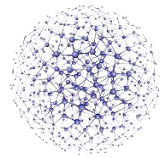
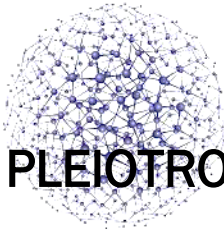
2. Panjang jari telunjuk.

Apabila kita meletakkan tangan kanan atau kiri kita pada suatu alas di mana terdapat sebuah garis mendatar demikian rupa sehingga ujung jari manis menyentuh garis tersebut, maka dapat kita ketahui, apakah jari telunjuk kita akan lebih panjang ataukah lebih pendek daripada jari manis. Pada kebanyakan orang, ujung jari telunjuk tidak akan mencapai garis itu, berarti bahwa jari telunjuk lebih pendek dari jari manis.

Jari telunjuk pendek disebabkan oleh gen yang dominan pada orang laki-laki, tetapi resesip pada orang perempuan. Kegiatan gen itu menjadi sebagai berikut:

| Genotip | Laki-laki | Perempuan |
|---------|------------------|------------------|
| TT | Telunjuk pendek | Telunjuk pendek |
| Tt | Telunjuk pendek | Telunjuk panjang |
| tt | Telunjuk panjang | Telunjuk panjang |

Mekanisme pewarisan gen ini seperti halnya pada kepala botak.



BAB VII

PLEIOTROPIK DAN MULTIFAKTORIAL

Di bab ini sengaja penulis buat khusus untuk menegaskan kembali ke pembaca yang sudah membaca dari depan, bahwa pada manusia sendiri tidak ada yang bisa mematok aturan pasti terhadap pewarisan dari konsep yang sudah dibahas sebelumnya. Akan banyak peluang terhadap munculnya sebuah sifat, entah dari gennya sendiri juga (91pigen lingkungan dan lainnya (91pigenetic9191a)). Pewarisan sifat tidak seperti menunggu panen kacang; jika tidak keriput, sudah pasti mulus. Sambutlah pleiotropi dan multifaktoral (91pigeneti) sebagai pemeran tambahan yang berperan dalam menawar dan mempertimbangkan hasil akhir dari gen kita.

7. 1 Pleiotropik

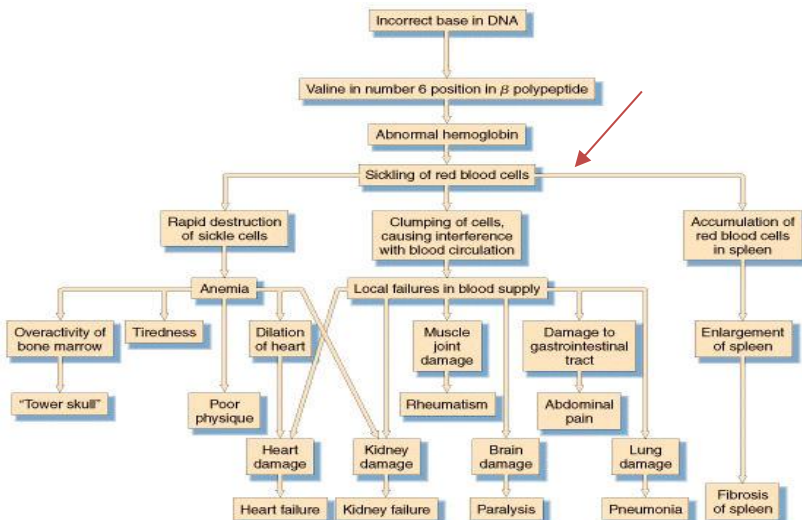
Pleiotropik memunculkan beberapa sifat oleh satu gen. Sifat-sifat yang berbeda ini mungkin terkait atau tidak. Mempelajari gen 91pigenetic91 penting dalam genetika karena dapat membantu kita memahami bagaimana karakteristik tertentu dikaitkan dengan penyakit 91pigene.

Dalam pleiotropik, satu gen mengontrol ekspresi beberapa sifat fenotipik. Fenotipe adalah ciri-ciri yang tampak pada tubuh, seperti warna, bentuk tubuh, dan ukuran. Seringkali sulit untuk menentukan sifat mana yang mungkin merupakan hasil dari pleiotropi kecuali ada mutasi pada gen. Karena gen pleiotropik mengendalikan banyak sifat, mutasi pada gen pleiotropik mempengaruhi lebih dari satu sifat. Biasanya suatu sifat ditentukan oleh dua alel (bentuk variabel gen). Kombinasi alel spesifik menentukan produksi protein yang mengarahkan pengembangan

sifat fenotipik. Mutasi pada suatu gen akan mengubah urutan DNA dari gen tersebut.

Pleiotropik adalah suatu kondisi di mana gen mempengaruhi munculnya beberapa karakteristik (fenotipe). Kondisi ini membuat dokter sulit ketika mendiagnosis penyakit. Karena 92pigenetic92 ini efeknya akan berbeda dari satu orang dengan orang lain. Fenilketonuria, alkalosis (AKU) dan anemia sel sabit adalah contoh penyakit pleiotropik manusia.

Anemia sel sabit terjadi akibat perkembangan abnormal sel darah merah. Sel darah merah yang normal memiliki bentuk cekung ganda, seperti cakram dan mengandung sejumlah besar protein yang disebut hemoglobin (Hb). Hb membantu sel darah merah mengikat dan mengangkut oksigen ke sel dan jaringan tubuh. Sel sabit merupakan hasil mutasi pada gen beta-globin. Mutasi ini menyebabkan sel darah merah berbentuk sabit, yang kemudian menyebabkannya menggumpal dan tersangkut di pembuluh darah, menghalangi aliran darah normal. Mutasi tunggal dari gen beta-globin mengakibatkan berbagai komplikasi kesehatan dan menyebabkan kerusakan pada banyak organ termasuk jantung, otak, dan paru-paru (Gambar 7.1). Inilah yang mencetus banyaknya gangguan fungsi tubuh lainnya yang akan menjadi susah untuk menentukan diagnosis dari tiap orang.



1Gambar 7.1 Konsekuensi Pleiotropic akibat mutasi HbS pada gen beta globin (Sumber: kredit ke Klug & Cummings)

7.2 Gen dan sifat Multifaktorial

Suatu sifat dapat digambarkan sebagai gen tunggal (Mendel atau monogenik) atau poligenik. Seperti namanya, sifat poligenik mencerminkan aktivitas lebih dari satu gen. Sifat gen tunggal dan poligenik juga dapat **multifaktorial**, yang berarti mereka dipengaruhi oleh lingkungan. Kanker paru-paru adalah sifat multifaktorial. Sifat poligenik murni, yang sama sekali tidak dipengaruhi oleh lingkungan sangat jarang.

Sifat multifaktor poligenik termasuk yang umum, seperti tinggi badan, warna kulit, berat badan, banyak penyakit, dan kondisi dan kecenderungan perilaku. Ciri-ciri perilaku tidak secara inheren berbeda dari jenis sifat lainnya; mereka melibatkan fungsi otak, bukan organ lain. Istilah yang lebih populer untuk “multifaktorial” adalah kompleks, tetapi multifaktorial lebih tepat dan tidak bingung dengan definisi umum “kompleks”. Gen dari sifat multifaktorial tidak lebih rumit dari yang lain. Mereka mengikuti hukum Mendel, tetapi hanya berkontribusi sebagian pada suatu sifat dan karena itu lebih sulit dilacak.

- Kanker, Diabetes melitus tipe 2 dan migrain

Kanker paru-paru yang disebabkan oleh merokok menggambarkan kompleksitas sifat multifaktorial. Varian gen yang meningkatkan risiko kecanduan nikotin dan mengembangkan kanker ikut berperan. Tetapi mungkin tidak pernah diekspresikan jika seseorang tidak pernah merokok dan hanya menghirup udara segar. Kondisi multifaktorial poligenik mencerminkan kontribusi aditif dari beberapa gen. Setiap gen memberikan tingkat kerentanan, tetapi input dari gen-gen ini tidak selalu sama. Sementara alel langka dapat memberikan pengaruh yang besar, beberapa alel umum masing-masing dapat berkontribusi hanya sedikit pada suatu sifat. Misalnya, tiga gen berkontribusi secara signifikan terhadap risiko pengembangan diabetes mellitus tipe 2, tetapi gen lain

memberikan efek yang lebih kecil. Gen yang berbeda dapat menyumbangkan bagian yang berbeda dari fenotipe yang pernah dianggap sebagai akibat dari aksi tunggal gen. Seperti pada kasus migrain. Sebuah gen pada kromosom 1 memberikan kontribusi kepekaan terhadap suara; gen pada kromosom 5 menghasilkan sakit kepala berdenyut dan kepekaan terhadap cahaya; dan gen pada kromosom 8 dikaitkan dengan mual dan muntah. Selain itu, pengaruh lingkungan memicu migrain pada beberapa orang, seperti mengonsumsi makanan tertentu.

- Jantung

Banyak jenis sel dan proses harus berinteraksi agar jantung dan pembuluh darah (sistem kardiovaskular) dapat mengedarkan darah, dan banyak gen yang memelihara sistem tersebut. Pengaruh lingkungan juga besar, bahkan pada penyakit kardiovaskular gen tunggal. Misalnya, asupan vitamin K, yang diperlukan untuk pembekuan darah, mempengaruhi tingkat keparahan gangguan pembekuan gen tunggal. Penyakit kardiovaskular mempengaruhi satu dari tiga orang. Gen mengontrol jantung dan pembuluh darah dalam beberapa cara: mengangkut lipid; pembekuan darah; tekanan darah; dan seberapa baik sel darah putih menempel pada dinding pembuluh darah. Lipid hanya dapat bergerak dalam sirkulasi bila terikat dengan protein membentuk molekul besar yang disebut lipoprotein. Beberapa gen mengkodekan bagian protein lipoprotein, yang disebut apolipoprotein. Beberapa jenis lipoprotein membawa lipid dalam darah ke jaringan, di mana mereka digunakan, dan jenis lain dari lipoprotein membawa lipid ke hati, di mana mereka dipecah menjadi biokimia bahwa tubuh dapat mengeluarkan lebih mudah.

Satu alel dari gen yang mengkode apolipoprotein E, disebut E4, meningkatkan risiko serangan jantung tiga kali lipat pada orang yang merokok. Menjaga kesehatan jantung dan pembuluh darah membutuhkan keseimbangan antara cukup lipid di dalam sel tetapi tidak berlebih di luar sel. Beberapa lusin gen

mengontrol kadar lipid dalam darah dan jaringan dengan menentukan enzim yang memproses lipid, protein yang mengangkutnya, atau protein reseptor yang memasukkan lipid ke dalam sel. Enzim, lipoprotein lipase, melapisi dinding pembuluh darah terkecil, di mana ia memecah paket lemak yang dilepaskan dari usus kecil dan hati. Lipoprotein lipase diaktifkan oleh lipoprotein densitas tinggi (HDL), dan memecah lipoprotein densitas rendah (LDL). Karena kadar LDL rendah dikaitkan dengan sistem kardiovaskular yang sehat di banyak keluarga, LDL rendah digunakan sebagai biomarker kesehatan jantung. HDL tinggi pernah digunakan secara luas sebagai biomarker kesehatan, sampai ahli jantung mengenali apa yang telah lama diketahui oleh ahli genetika, bahwa di beberapa keluarga tanpa masalah jantung, HDL rendah, biasanya merupakan tanda bahaya. Orang dengan LDL tinggi yang tidak dapat dikontrol oleh diet dan olahraga dapat menggunakan obat statin, yang menghambat enzim yang dibutuhkan hati untuk mensintesis kolesterol. Fluiditas darah juga penting untuk kesehatan. Faktor pembekuan yang terlalu aktif atau sel darah putih yang ekstra lengket dapat menyebabkan terbentuknya gumpalan yang menghalangi aliran darah, biasanya di pembuluh darah di jantung atau di kaki. Pembekuan yang buruk menyebabkan pendarahan yang berbahaya. Karena faktor pembekuan adalah protein, pembekuan dikendalikan secara genetik. Kolesterolesia familial (Tabel 7.1) menggambarkan sifat multifaktorial penyakit kardiovaskular. Orang yang mewarisi satu alel mutan dari gen reseptor LDL biasanya menderita serangan jantung di awal masa dewasa, dan individu yang sangat langka yang mewarisi dua mutasi meninggal jauh lebih awal. Setidaknya dua belas tempat lain dalam genom termasuk gen yang juga mempengaruhi pengendapan kolesterol, seperti halnya diet. Banyak orang dengan genotipe berisiko dapat mencegah gejala melalui diet dan olahraga. Panel uji genetik mendeteksi alel dari lusinan gen yang masing-masing berkontribusi pada risiko pengembangan penyakit kardiovaskular. Lebih dari 50 gen mengatur tekanan darah, dan lebih dari 95 berkontribusi pada variasi bawaan dalam kadar kolesterol dan trigliserida darah. Tes ekspresi gen dapat menunjukkan obat penurun kolesterol mana yang paling mungkin efektif dan dapat ditoleransi untuk individu

tertentu. Analisis komputer dari tes multigen memperhitungkan faktor lingkungan yang dapat dikontrol, seperti berolahraga, tidak merokok, dan menjaga berat badan yang sehat. Diet dan obat-obatan dapat membantu melawan kecenderungan bawaan untuk menyimpan bahan yang kaya kolesterol pada lapisan dalam arteri.

1Tabel 6. Faktor resiko pada penyakit kardiovaskuler

| Tidak Terkontrol | Terkontrol |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Usia • Jenis kelamin laki-laki • Gen • Metabolisme lipid • Apolipoprotein • Lipoprotein lipase • Pembekuan darah • Fibrinogen • Faktor pembekuan • Peradangan • protein C-reaktif • Metabolisme • Homosistein • Adhesi leukos | <ul style="list-style-type: none"> • Diet berlemak • Hipertensi • Merokok • Kolesterol serum tinggi • stress • Latihan yang tidak memadai • Kegemukan • Diabetes |

7.3 Metode Investigasi Sifat Multifaktorial

Memprediksi risiko kekambuhan untuk sifat poligenik jauh lebih menantang daripada melakukannya untuk sifat gen tunggal. Para peneliti menggunakan beberapa strategi untuk menyelidiki sifat-sifat ini.

- Resiko Empiris

Dengan menggunakan hukum Mendel, adalah mungkin untuk memprediksi risiko bahwa sifat gen tunggal akan muncul kembali dalam sebuah keluarga dengan mengetahui cara pewarisan; seperti autosomal dominan atau resesif. Untuk memprediksi kemungkinan bahwa sifat multifaktorial poligenik akan terjadi pada individu tertentu, ahli genetika menggunakan risiko empiris, yang didasarkan pada insiden pada populasi tertentu. Insidensi adalah tingkat di mana peristiwa tertentu terjadi, seperti jumlah kasus baru gangguan yang didiagnosis per tahun dalam populasi yang diketahui ukurannya. Prevalensi adalah proporsi atau jumlah individu dalam suatu populasi yang mengalami gangguan tertentu pada waktu tertentu, misalnya selama satu tahun. Risiko empiris bukanlah perhitungan, tetapi statistik populasi berdasarkan pengamatan. Populasi mungkin luas, seperti kelompok etnis atau komunitas, atau secara genetik lebih jelas, seperti keluarga yang memiliki cystic fibrosis. Risiko empiris meningkat dengan tingkat keparahan gangguan, jumlah anggota keluarga yang terkena, dan seberapa dekat hubungan seseorang dengan individu yang terkena. Misalnya, risiko empiris digunakan untuk memprediksi kemungkinan seorang anak dilahirkan dengan cacat tabung saraf (NTD). Di Amerika Serikat, risiko populasi keseluruhan membawa janin dengan NTD adalah sekitar 1 dalam 1.000 (0,1 persen). Bagi orang-orang keturunan Inggris, Irlandia, atau Skotlandia, risikonya sekitar 3 dalam 1.000. Namun, jika saudara kandung menderita NTD, untuk kelompok etnis mana pun, risiko kekambuhan meningkat menjadi 3 persen, dan jika dua saudara kandung terpengaruh, jika suatu sifat memiliki komponen yang diturunkan, maka masuk akal bahwa semakin dekat hubungan antara dua individu, salah satunya memiliki sifat tersebut, semakin besar kemungkinan individu kedua memiliki sifat tersebut juga, karena mereka memiliki lebih banyak gen. Studi risiko empiris mendukung logika ini. Tabel 7.2 merangkum risiko empiris untuk kerabat dari individu dengan bibir sumbing.

Karena risiko empiris hanya didasarkan pada pengamatan, sangat berguna untuk menurunkan risiko gangguan dengan pola penularan yang kurang dipahami. Misalnya, gangguan

multifaktorial tertentu mempengaruhi satu jenis kelamin lebih sering daripada yang lain. Stenosis pilorus, pertumbuhan otot yang berlebihan pada pertemuan antara lambung dan usus kecil, lima kali lebih sering terjadi. Antara laki-laki daripada perempuan. Kondisi ini harus diperbaiki dengan pembedahan segera setelah lahir, atau bayi baru lahir tidak akan dapat mencerna makanan. Data empiris menunjukkan bahwa risiko kekambuhan untuk saudara laki-laki dari saudara laki-laki yang terkena adalah 3,8 persen, tetapi risiko untuk saudara laki-laki dari saudara perempuan yang terkena adalah 9,2 persen. Risiko empiris, kemudian, didasarkan pada pengamatan dunia nyata. Penyebab penyakitnya tidak perlu diketahui.

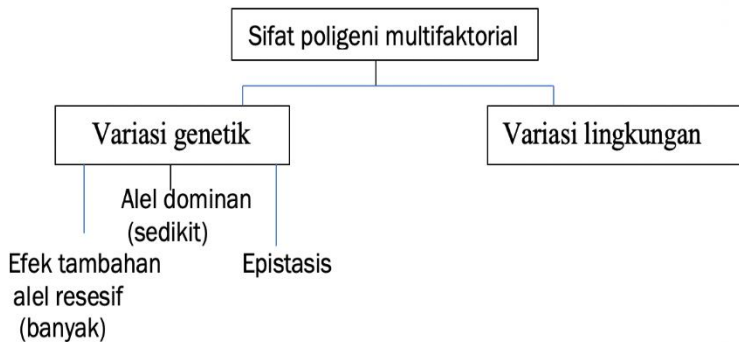
1Tabel 7 Resiko empiris kekambuhan bibir sumbing

| Hubungan dengan Orang yang terkena | Risiko Empiris dari munculnya kembali |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kembar 98pigene • Saudara kandung • Anak • Keponakan • Sepupu pertama • Ropulasi umum (tidak ada hubungan keluarga) | <p style="text-align: right;">40,0%</p> <p style="text-align: right;">4,1%</p> <p style="text-align: right;">3,5%</p> <p style="text-align: right;">0,8%</p> <p style="text-align: right;">0,3%</p> <p style="text-align: right;">0,1%</p> |

- Heritabilitas

Charles Darwin mencatat bahwa beberapa variasi suatu sifat disebabkan oleh perbedaan bawaan dalam populasi, dan beberapa perbedaan dalam pengaruh lingkungan. Pengukuran yang disebut heritabilitas, disingkat H, memperkirakan proporsi variasi fenotipik untuk suatu sifat yang disebabkan oleh perbedaan genetik dalam populasi tertentu pada waktu tertentu. Perbedaan antara risiko empiris dan heritabilitas adalah bahwa risiko empiris dapat dihasilkan dari pengaruh nongenetik,

sedangkan heritabilitas berfokus pada komponen genetik dari variasi suatu sifat. Heritabilitas mengacu pada derajat variasi dalam suatu sifat karena genetika, dan bukan pada proporsi sifat itu sendiri yang dikaitkan dengan gen. Gambar 7.3 menguraikan faktor-faktor yang berkontribusi pada variasi yang diamati dalam suatu sifat. Heritabilitas sama dengan 1,0 untuk suatu sifat yang variabilitasnya sepenuhnya merupakan hasil dari aksi gen, seperti pada populasi tikus laboratorium yang berbagi lingkungan yang sama.



1Gambar 7.2 Heretabilitas mengestimasi kontribusi genetik terhadap variabilitas sifat

Tanpa variabilitas lingkungan, perbedaan genetik saja yang menentukan ekspresi sifat dalam populasi. Variabilitas sebagian besar sifat, bagaimanapun, adalah karena perbedaan antara gen dan komponen lingkungan. Tabel 7.3 daftar beberapa sifat dan heritabilitas mereka. Heritabilitas berubah seiring dengan perubahan lingkungan. Misalnya, heritabilitas warna kulit lebih tinggi pada bulan-bulan musim dingin, ketika paparan sinar matahari cenderung meningkatkan sintesis melanin. Sifat yang sama mungkin sangat diwariskan dalam dua populasi, tetapi varian tertentu jauh lebih umum dalam satu kelompok karena perbedaan lingkungan jangka panjang. Populasi di Afrika

khatulistiwa, misalnya, memiliki kulit yang lebih gelap daripada orang Skandinavia yang kekurangan gizi.

1Tabel 8. Heritabilitas untuk beberapa sifat manusia

| Sifat | Heritabilitas |
|--------------------------|---------------|
| • Kaki pengkor | 0,8 |
| • Tinggi | 0,8 |
| • Tekanan darah | 0,6 |
| • Indeks massa tubuh | 0,5 |
| • Bakat verbal | 0,7 |
| • Bakat matematika | 0,3 |
| • Kemampuan mengeja | 0,5 |
| • Kemampuan mengeja | 0,9 |
| • Total rigi sidik jari | 0,5-0,8 |
| • Inteligensi | 0,6 |
| • Total serum kolesterol | |

Jika heritabilitas suatu sifat sangat tinggi, maka dari sekelompok 100 pasangan saudara kandung, hampir 50 diharapkan memiliki fenotipe yang sama, karena saudara kandung memiliki rata-rata 50 persen gen mereka. Tinggi adalah sifat yang heritabilitasnya mencerminkan pengaruh lingkungan nutrisi. Dari 100 pasangan saudara dalam suatu populasi, misalnya, 40 mungkin memiliki jumlah inci yang sama. Heritabilitas tinggi badan pada kelompok pasangan bersaudara ini adalah 0,40/0,50, atau 80 persen, yaitu variasi fenotip yang diamati dibagi dengan variasi fenotip yang diharapkan jika lingkungan tidak memiliki pengaruh.

Variasi genetik untuk sifat poligenik sebagian besar disebabkan oleh efek aditif alel resesif dari gen yang berbeda. Untuk beberapa sifat, beberapa alel dominan dapat sangat mempengaruhi fenotipe, tetapi karena jarang, mereka tidak berkontribusi besar terhadap heritabilitas. Dapat dilihat pada kasus penyakit jantung yang disebabkan oleh reseptor LDL yang rusak. Heritabilitas untuk beberapa sifat atau penyakit mungkin

diremehkan jika hanya mutasi yang mengubah urutan basa DNA yang dibandingkan, dan bukan juga varian jumlah salinan (CNV, yang merupakan perbedaan jumlah salinan urutan DNA).

Epistasis (interaksi antara alel dari gen yang berbeda) juga dapat mempengaruhi heritabilitas. Untuk menjelaskan fakta bahwa gen yang berbeda mempengaruhi fenotipe pada derajat yang berbeda, ahli genetika menghitung heritabilitas “sempit” yang hanya mempertimbangkan efek resesif aditif, dan heritabilitas “luas” yang juga mempertimbangkan efek alel dominan yang langka dan epistasis. Untuk kadar kolesterol LDL, misalnya, heritabilitas sempit adalah 0,36, tetapi heritabilitas luas adalah 0,96, mencerminkan fakta bahwa alel dominan langka memiliki pengaruh yang besar. Memahami pewarisan multifaktorial penting dalam pertanian. Seorang peternak perlu mengetahui apakah pengaruh genetik atau lingkungan berkontribusi terhadap variabilitas dalam sifat-sifat seperti berat lahir, hasil susu, dan daya tetas telur. Penting juga untuk mengetahui apakah pengaruh genetik bersifat aditif atau epistatik. Pemulia dapat mengontrol lingkungan dengan menyesuaikan kondisi di mana hewan dibesarkan dan tanaman tumbuh, dan mengontrol efek genetik dengan membuat persilangan antara individu tertentu. Akan tetapi, mempelajari sifat-sifat multifaktorial pada manusia itu sulit, karena informasi harus diperoleh dari banyak keluarga. Namun, dua tipe orang khusus dapat membantu ahli genetika untuk memisahkan komponen genetik dan lingkungan dari variabilitas sifat multifaktorial, yaitu *individu yang diadopsi* dan *kembar*.

Anak yang diadopsi

Orang yang diadopsi biasanya berbagi pengaruh lingkungan, tetapi tidak banyak varian gen, dengan keluarga angkat. Sebaliknya, individu yang diadopsi berbagi gen, tetapi bukan lingkungan yang tepat, dengan orang tua biologis mereka. Oleh karena itu, ahli biologi berasumsi bahwa kesamaan antara orang yang diadopsi dan orang tua angkat sebagian besar mencerminkan pengaruh lingkungan, sedangkan kesamaan antara orang yang diadopsi dan orang tua kandung sebagian besar mencerminkan pengaruh genetik. Informasi tentang kedua set orang tua dapat mengungkapkan bagaimana faktor keturunan dan lingkungan

berkontribusi pada suatu sifat. Banyak studi adopsi awal menggunakan database semua anak adopsi di Denmark dan keluarga mereka dari tahun 1924 hingga 1947. Satu studi meneliti korelasi antara penyebab kematian antara orang tua biologis dan orang tua angkat dan anak angkat. Jika orang tua biologis meninggal karena infeksi sebelum usia 50 tahun, anak yang dia serahkan untuk diadopsi lima kali lebih mungkin meninggal karena infeksi pada usia muda daripada orang yang sama dalam populasi umum. Ini mungkin karena varian yang diturunkan dalam gen sistem kekebalan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi tertentu. Untuk mendukung hipotesis ini, risiko bahwa individu yang diadopsi akan mati muda akibat infeksi tidak berkorelasi dengan kematian orang tua angkat akibat infeksi sebelum usia 50 tahun. Para peneliti menyimpulkan bahwa genetika sebagian besar menentukan lama hidup, tetapi mereka menemukan bukti pengaruh lingkungan. Misalnya, jika orang tua angkat meninggal sebelum usia 50 tahun karena penyakit kardiovaskular, anak angkat mereka tiga kali lebih mungkin meninggal karena penyakit jantung dan pembuluh darah dibandingkan orang pada populasi umum. Faktor lingkungan apa yang mungkin menjelaskan korelasi ini?

Kembar

Studi yang menggunakan kembar untuk memisahkan genetik dari kontribusi lingkungan untuk fenotipe memberikan informasi yang lebih bermakna daripada mempelajari individu yang diadopsi. Menggunakan anak kembar untuk mempelajari pengaruh genetik pada sifat dimulai pada tahun 1924, ketika dokter kulit Jerman Hermann Siemens melaporkan bahwa nilai dan komentar guru jauh lebih mirip untuk kembar identik daripada kembar fraternal. Dia mengusulkan bahwa gen berkontribusi pada kecerdasan berdasarkan pengamatan ini. Suatu sifat yang lebih sering terjadi pada kedua anggota pasangan kembar identik (monozigot atau MZ) daripada pada kedua anggota pasangan kembar fraternal (dizigotik atau DZ) setidaknya sebagian dikendalikan oleh keturunan. Ahli genetika menghitung konkordansi dari suatu sifat sebagai persentase pasangan di mana kedua kembar mengekspresikan sifat di antara pasangan

kembar di mana setidaknya satu memiliki sifat tersebut. Kembar yang berbeda dalam suatu sifat dikatakan menyumbang untuk itu. Dalam satu penelitian, 142 pasangan kembar MZ dan 142 pasangan kembar DZ mengikuti “tes nada terdistorsi”, di mana 26 lagu yang sudah dikenal dimainkan, masing-masing dengan setidaknya satu nada diubah. Seseorang dianggap “tuli nada” jika dia gagal mendeteksi kesalahan dalam tiga nada atau lebih. Kesesuaian untuk “tune tuli” adalah 67 persen untuk kembar MZ, tetapi hanya 44 persen untuk kembar DZ, menunjukkan komponen warisan yang cukup besar dalam kemampuan untuk secara akurat memahami nada musik.

Penyakit yang disebabkan oleh gen tunggal yang mendekati 100 persen penetrasi, apakah dominan atau resesif, juga mendekati 100 persen konkordansi pada kembar MZ. Artinya, jika salah satu kembar identik menderita penyakit, maka yang lain juga. Namun, di antara kembar DZ, konkordansi umumnya adalah 50 persen untuk sifat dominan dan 25 persen untuk sifat resesif. Inilah Mennilai delian yang berlaku untuk dua saudara kandung non-kembar. Untuk sifat poligenik dengan sedikit masukan lingkungan, nilai kesesuaian untuk kembar MZ secara signifikan lebih besar daripada untuk kembar DZ. Sifat yang sebagian besar dibentuk oleh lingkungan menunjukkan nilai konkordansi yang sama untuk kedua jenis kembar. Membandingkan tipe kembar mengasumsikan bahwa kedua tipe kembar memiliki pengalaman yang sama. Faktanya, kembar MZ seringkali lebih dekat secara emosional daripada kembar DZ. Perbedaan antara kedekatan kedua jenis kembar ini dapat menyebabkan hasil yang menyesatkan. Sebuah studi dari tahun 1940-an, misalnya, menyimpulkan bahwa tuberkulosis diturunkan karena kesesuaian di antara kembar MZ lebih tinggi daripada di antara kembar DZ. Sebenarnya, penyakit menular lebih mudah menular antara kembar MZ karena orang tua mereka membuat mereka lebih dekat. Namun, kami mewarisi kerentanan terhadap beberapa penyakit menular. Kembar MZ akan berbagi gen seperti itu, sedangkan kembar DZ hanya akan memiliki kemungkinan yang sama seperti pasangan saudara kandung mana pun untuk melakukannya. Cara yang lebih informatif untuk menilai komponen genetik dari sifat multifaktorial adalah dengan mempelajari

kembar MZ yang dipisahkan saat lahir, kemudian dibesarkan di lingkungan yang sangat berbeda. Sebagian besar pekerjaan yang menggunakan pendekatan “anak kembar yang dibesarkan terpisah” ini telah dilakukan di University of Minnesota. Di sini, sejak 1987, ribuan pasangan kembar dan kembar tiga yang terpisah sejak lahir telah mengunjungi laboratorium Thomas Bouchard. Selama seminggu atau lebih, si kembar dan kembar tiga diuji untuk ciri-ciri fisik dan perilaku, termasuk 24 golongan darah, kikir, arah pertumbuhan rambut, pola sidik jari, tinggi badan, berat badan, fungsi semua sistem organ, kecerdasan, alergi, dan pola gigi. Para peserta memberikan sampel DNA. Peneliti merekam ekspresi wajah dan gerakan tubuh dalam keadaan yang berbeda dan menyelidiki ketakutan, minat, Kembar dan kembar tiga yang dipisahkan saat lahir memberikan eksperimen alami untuk membedakan alam dari pengasuhan. Banyak sifat umum mereka dapat dikaitkan dengan genetika, terutama jika lingkungan mereka sangat berbeda. Perbedaan mereka cenderung berasal dari perbedaan pola asuh, karena gen mereka identik (kembar MZ dan kembar tiga) atau serupa (kembar DZ dan kembar tiga). Beberapa kembar MZ yang terpisah saat lahir dan dipertemukan kembali kemudian sangat mirip, bahkan ketika mereka tumbuh dalam keluarga angkat yang sangat berbeda (gambar 7.8). Keanean sangat mencolok. Sepasang anak kembar yang pertama kali bertemu ketika mereka berusia tiga puluhan menjawab pertanyaan dengan cara yang sama; masing-masing berhenti selama 30 detik, memutar kalung emas yang dikenakannya tiga kali, lalu menjawab pertanyaannya. Kebetulan, atau genetik? Pendekatan “kembar dibesarkan terpisah” bukanlah cara yang ideal untuk memisahkan alam dari pengasuhan. Kembar MZ dan kelipatan lainnya berbagi lingkungan di dalam rahim dan mungkin pada awal masa bayi yang dapat mempengaruhi perkembangan selanjutnya.

- Studi Genome wide association (GWAS)

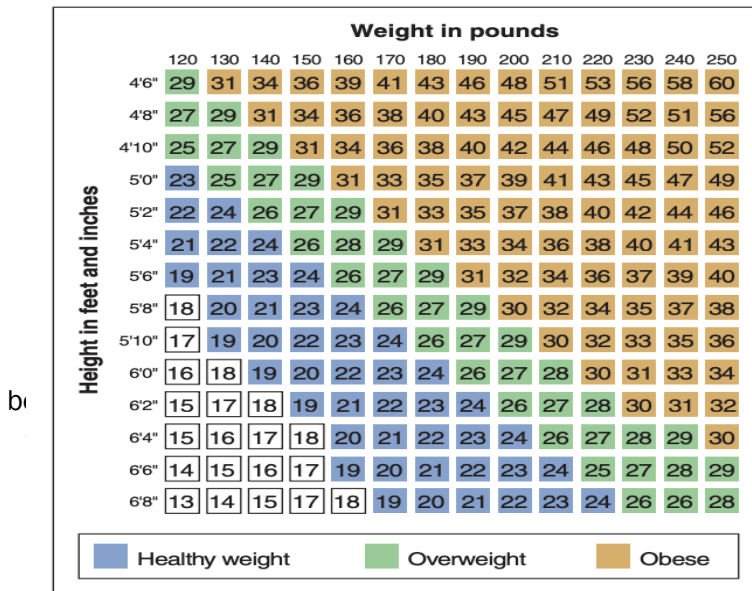
Alat yang lebih baru untuk menganalisis sifat dan penyakit multifaktorial adalah a studi asosiasi genome-wide (GWAS), yang membandingkan kumpulan besar penanda (penanda genetik) di seluruh genom antara dua kelompok besar orang—satu dengan sifat atau penyakit tertentu dan satu tanpanya. Mengidentifikasi

bagian genom yang jauh lebih umum di antara orang-orang dengan sifat atau penyakit dapat mengarahkan peneliti ke gen yang berkontribusi pada fenotipe. Studi asosiasi genom menggunakan penanda genetik. Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dan varian nomor salinan (CNV) menggambarkan urutan basa DNA. SNP adalah situs dalam genom yang memiliki basis DNA yang berbeda dalam setidaknya satu persen dari populasi CNV adalah urutan DNA yang berulang beberapa kali pada individu yang berbeda. CNV tidak memberikan informasi seperti yang dilakukan gen yang mengkode protein, tetapi merupakan cara lain untuk membedakan individu. CNV sangat berguna dalam aplikasi 105pigenet. Pola ekspresi gen juga digunakan dalam studi asosiasi genom. Pola-pola ini mewakili protein mana yang diproduksi berlebihan atau kurang diproduksi pada orang dengan sifat atau penyakit, dibandingkan dengan kontrol yang tidak terpengaruh. Cara lain untuk membandingkan genom adalah dengan situs di mana metil (CH3) kelompok mengikat, mematikan ekspresi gen. Ini adalah perubahan 105pigenetic karena tidak mempengaruhi urutan basa DNA.

Untuk mencapai signifikansi statistik, studi asosiasi genom-lebar harus mencakup setidaknya 100.000 penanda. Ini adalah asosiasi penanda untuk suatu sifat atau penyakit yang informatif Biasanya, studi asosiasi genom menggunakan satu juta atau lebih SNP, dikelompokkan menjadi setengah juta atau lebih haplotipe. Sebuah "tag SNP" khusus digunakan untuk mengidentifikasi haplotype. GWAS adalah fokus bertahap pada bagian genom yang bertanggung jawab sampai tingkat tertentu untuk suatu sifat. Secara umum, sekelompok orang dengan kondisi atau sifat yang sama dan kelompok kontrol memiliki DNA yang diisolasi dan genotipe untuk 500.000 tag SNP. Algoritme statistik mengidentifikasi SNP yang dibagikan secara unik dalam kelompok dengan sifat atau kelainan. Mengulangi proses pada populasi tambahan mempersempit SNP dan memperkuat asosiasi. Penting untuk memvalidasi asosiasi SNP dalam kelompok populasi yang berbeda, untuk memastikan bahwa itu adalah sifat yang menarik yang dilacak, dan bukan bagian lain dari genom yang dimiliki oleh anggota satu populasi karena nenek moyang mereka yang sama.

7. 4 Multifaktorial pada Obesitas

Bobot adalah sifat multifaktorial yang menggambarkan metode yang dibahas dalam bab ini. Berat badan mencerminkan keseimbangan energi, yang merupakan tingkat makanan yang dikonsumsi versus tingkat di mana tubuh menggunakannya untuk bahan bakar. Kelebihan makanan berarti, pada akhirnya, kelebihan berat badan. Kelebihan berat badan atau obesitas meningkatkan risiko terkena hipertensi, diabetes, stroke, batu empedu, sleep apnea, dan beberapa jenis kanker. Studi ilmiah tentang berat badan menggunakan pengukuran yang disebut indeks massa tubuh (BMI), yaitu berat badan sebanding dengan tinggi badan (gambar 7.3).



Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion

Gambar 7.3 Indeks Massa Tubuh (IMT)/ BMI sama dengan berat/ tinggi badan, dengan berat badan diukur dalam kilogram dan tinggi badan diukur dalam meter. Bagan ini memberikan jalan pintas perhitungan telah dilakukan dan dikonversi ke sistem pengukuran bahasa Inggris. Kotak yang tidak diisi menunjukkan berat badan kurang.

Masuk akal BMI seseorang yang beratnya 170 pon dan tingginya 6 kaki itu langsing, sedangkan orang dengan berat badan yang sama dengan tinggi 5 kaki itu obesitas. BMI orang tinggi adalah 23; orang pendek adalah 33,5. Heritabilitas untuk BMI adalah 0,55, yang menyisakan ruang untuk pengaruh lingkungan pada selera dan ukuran kita. Puluhan gen mempengaruhi seberapa banyak kita makan, bagaimana kita menggunakan kalori, dan bagaimana lemak didistribusikan dalam tubuh. Jalur biokimia dan interaksi hormonal yang mengontrol berat badan dapat mengungkapkan poin untuk intervensi obat.

- Gen yang mempengaruhi berat badan

Genetika menjadi menonjol dalam penelitian obesitas pada tahun 1994, ketika Jeffrey Friedman di Universitas Rockefeller menemukan sebuah gen yang mengkodekan hormon protein leptin pada tikus dan manusia. Normalnya, makan merangsang sel-sel lemak (adiposit) untuk mengeluarkan leptin, yang berjalan dalam aliran darah ke daerah hipotalamus otak, di mana ia mengikat reseptor pada sel saraf (neuron). Pengikatan leptin memberi sinyal pada neuron untuk melepaskan jenis hormon lain yang mengikat jenis reseptor lain, yang pada akhirnya berfungsi sebagai “rem” nafsu makan, sambil mempercepat pencernaan makanan yang sudah dimakan. Ketika seseorang tidak makan dalam beberapa jam, kadar leptin turun, yang memicu pelepasan “akselerator” nafsu makan. Penemuan gen dan protein yang mempengaruhi nafsu makan menyebabkan minat besar untuk menargetkan mereka dengan obat-obatan untuk menurunkan atau menambah berat badan. Ketika Friedman memberi tikus leptin ekstra, mereka makan lebih sedikit dan kehilangan berat badan. Berita utama segera mengumumkan obat mujarab penurunan berat badan ajaib baru, sebuah perusahaan biotek membayar \$ 20 juta untuk hak atas hormon, dan uji klinis pun terjadi. Identy adalah untuk memberi orang gemuk leptin, dengan asumsi bahwa mereka memiliki kekurangan, untuk mengelabui mereka agar merasa kenyang. Hanya sekitar 15 persen orang yang kehilangan berat badan, tetapi 85 persen lainnya tidak benar-benar kekurangan leptin. Sebaliknya, kebanyakan dari mereka memiliki

resistensi leptin, yaitu berkurangnya kemampuan untuk mengenali hormon karena reseptor leptin yang rusak. Memberi orang-orang ini leptin tidak berpengaruh pada nafsu makan mereka. Namun, Perut adalah sumber lain dari protein yang berhubungan dengan berat badan. Ghrelin adalah hormon peptida (protein kecil) yang diproduksi di perut yang merespons rasa lapar, memberi sinyal pada hipotalamus untuk memproduksi lebih banyak akselerator nafsu makan. Salah satu cara agar operasi penurunan berat badan dapat berhasil adalah dengan mengurangi sekresi ghrelin dengan mengecilkan perut. Sementara leptin bekerja dalam jangka panjang untuk menjaga berat badan, hormon pengatur nafsu makan perut berfungsi dalam jangka pendek. Semua sinyal hormonal ini terintegrasi untuk mengontrol nafsu makan dengan cara menjaga berat badan.

Mengidentifikasi gen tunggal yang mempengaruhi berat badan membuka jalan cara untuk mempertimbangkan sifat menjadi multifaktorial. Para peneliti sedang menyelidiki bagaimana kombinasi gen mengontrol berat badan. Satu studi mengamati 21 gen di mana mutasi menyebabkan sindrom yang mencakup obesitas, serta 37 gen yang produknya berpartisipasi dalam jalur biokimia yang berkaitan dengan berat badan. Pendekatan ini mengidentifikasi banyak varian gen langka yang dapat, dalam kombinasi, menjelaskan kecenderungan banyak orang untuk menambah berat badan. Studi asosiasi genom yang membandingkan pola ekspresi gen juga telah meningkatkan pemahaman tentang berat badan. Satu studi membandingkan set gen yang diekspresikan dalam jaringan adiposa (lemak) dengan jaringan lain. Sampel dari lebih dari 1.600 orang di Islandia mengungkapkan satu set gen yang produknya berperan dalam peradangan dan respons imun, tetapi juga berkontribusi pada sifat terkait obesitas.

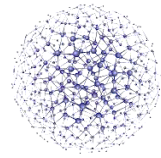
- Pengaruh Lingkungan terhadap Berat Badan

Banyak penelitian pada individu yang diadopsi dan kembar menunjukkan bahwa obesitas memiliki heritabilitas 75 persen. Karena heritabilitas untuk BMI lebih rendah dari ini, perbedaan menunjukkan bahwa gen memainkan peran yang lebih besar pada mereka yang cenderung mudah menambah berat badan. Peran

gen dalam obesitas terlihat ketika populasi yang memiliki kecenderungan bawaan untuk dengan mudah menambah berat badan mengalami penurunan kualitas makanan yang besar dan tiba-tiba. Di pulau kecil Naura, di Samoa Barat, gaya hidup penduduk berubah drastis ketika mereka menemukan pasar untuk bertonton kotoran burung di pulau mereka sebagai pupuk komersial. Uang menyebabkan tidak aktif dan diet tinggi kalori, tinggi lemak, menggantikan gaya hidup pertanian dan diet ikan dan sayuran. Dalam satu generasi, dua pertiga populasi menjadi gemuk, dan sepertiga menderita diabetes tipe 2. The Pima Indian menawarkan contoh lain dari efek lingkungan pada berat badan. Orang-orang ini dipisahkan menjadi dua populasi selama Abad Pertengahan, satu kelompok menetap di pegunungan Sierra Madre Meksiko, yang lain di Arizona selatan.

Pada 1970-an, orang Indian Arizona tidak lagi bertani atau makan makanan rendah kalori dan rendah lemak, tetapi mengonsumsi 40 persen kalori mereka dari lemak. Dengan perubahan gaya hidup yang ekstrem ini, mereka mengembangkan prevalensi obesitas tertinggi dari populasi mana pun di bumi. Setengah dari kelompok Arizona menderita diabetes pada usia 35, dengan berat rata-rata 57 pon (26 kilogram) lebih banyak daripada kerabat selatan mereka, yang masih makan makanan rendah lemak dan sangat aktif. Orang Indian Pima menunjukkan bahwa obesitas di masa depan tidak disegel dalam gen saat pembuahan, tetapi lebih mungkin terjadi jika lingkungan menyediakan terlalu banyak kalori dan terlalu banyak lemak. Ahli genetika James Neel menyatakan gagasan ini sebagai “hipotesis gen hemat” pada tahun 1962. Dia menyarankan bahwa dahulu kala, pemburupengumpul yang selamat dari kelaparan memiliki gen yang memungkinkan mereka untuk menyimpan lemak. Saat ini, dengan makanan yang berlimpah, kecenderungan genetik untuk menahan lemak tidak lagi menyehatkan, tetapi berbahaya. Sayangnya, bagi banyak dari kita, genom kita memiliki warisan konservasi energi yang bekerja terlalu baik—lebih mudah menambah berat badan daripada menurunkannya, untuk alasan evolusioner yang masuk akal: bertahan hidup. Hipotesis gen hemat juga berlaku untuk orang yang lahir setelah kehamilan penuh, tetapi berat badannya sangat rendah.

Untuk mengimbangi kondisi kelaparan di dalam rahim, metabolisme bergeser, sebelum lahir, dengan cara yang menghemat kalori—dan orang tersebut kemudian menghadapi peningkatan risiko penyakit jantung, stroke, obesitas, osteoporosis, dan diabetes tipe 2. Ini adalah kondisi multifaktorial yang, alih-alih timbul dari mutasi, mencerminkan perubahan epigenetik ekspresi gen. Pengaruh lingkungan lainnya terhadap berat badan adalah “mikrobioma usus”, jenis bakteri yang biasanya hidup di saluran pencernaan kita. Sel bakteri dalam tubuh kita sebenarnya melebihi jumlah sel kita sendiri. Tindakan jenis bakteri tertentu mempengaruhi jumlah kalori yang kita ekstrak dari makanan tertentu. Orang gemuk memiliki mikrobioma usus yang berbeda dari orang yang mudah tetap kurus. Mikrobioma usus berubah secara dramatis setelah operasi penurunan berat badan, dan menemukan cara untuk menciptakan kembali mikrobioma yang berubah ini suatu hari nanti dapat memberikan alternatif untuk operasi tersebut. Mungkin tidak ada kompleksitas dan tantangan interaksi gen-lingkungan yang lebih mendalam daripada karakteristik perilaku, nuansa, kebiasaan, dan penyakit.



BAB VIII

ANALISIS RESIKO PADA PERISTIWA PEWARISAN MENDEL PADA BEBERAPA HASIL RISET

8.1 Analisis Pewarisan Piebaldism Di Komunitas To Balo, Kabupaten Barru. (Tim peneliti: Cut Muthiadin, Nabillah, Pujarena, Isna Rasdianah Aziz, Muh. Halifah)

I. Pendahuluan

Sudah dijelaskan di bab sebelumnya bahwa pola pewarisan sifat pada manusia beragam dan kompleks. Salah satu pewarisan Mendel yaitu sifat dominan dan resesif. Di bab ini, selain mendeskripsikan ciri fenotip dari orang dengan Piebaldism di komunitas to Balo, Kabupaten Barru juga akan dibuat pedigree untuk membuat analisis dengan membuat pedigree dan asumsi genotip individu tersebut beserta menentukan pola pewarisan Mendel yang terjadi.

Piebaldism merupakan kelainan bawaan autosomal dominan pada pigmen akibat mutasi pada gen KIT, yang dipetakan terdapat pada lengan panjang kromosom 4. To Balo adalah orang-orang disebut sebagai pembawa gen piebaldism di komunitas tersebut. Saat ini, hanya tersisa empat individu di komunitas To Balo di Kabupaten Pujananting, Sulawesi Selatan. Penelitian ini merupakan laporan singkat dan tinjauan pustaka tentang suspek Piebaldisme di To Balo. Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan observasi depigmentasi pada orang to balo, wawancara, kemudian membuat silsilah dari hasil wawancara tadi.

Pengamatan fenotipik menghasilkan suspek piebaldism pada tiga individu To Balo, dengan menunjukkan pola dan lokasi bercak putih yang sama. Tanda-tandanya mirip dengan vitiligo, gangguan tidak menular di mana hilangnya pigmentasi kulit yang parah dan tidak merata dan berulang kali menutupi rambut, dan selaput lendir, hasil dari hilangnya melanosit dari daerah yang terlibat (Spritz, 2007; Koley et al., 2009; Janjua et al., 2007; Neves et al., 2010). Namun, berbeda dengan vitiligo yang tidak diturunkan secara genetik dan biasanya muncul saat lahir dan berubah sedikit setelahnya, piebaldisme adalah kelainan pigmen bawaan genetik yang disebabkan oleh mutasi pada proto-onkogen yang mengkode reseptor transmembran tirosin kinase KIT (Oiso et al., 2013; Syrriset et al., 2002; Richard et al., 2001). Ini dicirikan oleh leukoderma dan poliosis oleh migrasi atipikal melanoblas yang diturunkan dari neural crest dalam embrio (Murakami et al., 2004; Yang et al., 2013). Oiso et al. (2013), menyatakan bahwa piebaldisme diilustrasikan oleh kulit putih bawaan, umumnya dikenal sebagai leukoderma dan rambut putih (poliosis) pada kulit kepala frontal, dahi, batang ventral, dan ekstremitas. Winship et al. (1991) telah mempelajari sebuah keluarga Afrika Selatan di mana sembilan anggota memperpanjang empat generasi memiliki piebaldisme, dan ditunjukkan dalam silsilah itu menunjukkan pewarisan dominan autosomal.

To Balo hidup di tempat yang jauh di Pegunungan Bulu Pao, yang membentang melintasi Kota Barru dan Pangkep, Kecamatan Pujananting, Sulawesi Selatan. Sejak menempati wilayah tersebut, mereka membentuk komunitas yang terisolasi dari komunitas lain dengan ciri khas masing-masing individu yaitu kulit yang tidak biasa dimana seluruh tubuh, terutama kaki, badan, dan tangan, penuh dengan bintik-bintik putih. Sementara tepat di tengah dahi mereka, bercak putih itu muncul hampir dalam bentuk segitiga. Oleh karena itu mereka disebut To Balo (bahasa lokal: Bugis), yang mengacu pada orang-orang dengan tambalan. Sabran dkk. (2018), menyebutkan dalam hasil penelitiannya di komunitas To Balo, menyatakan bahwa To Balo merupakan pola pewarisan autosomal dominan, begitu pula dengan pewarisan Piebaldisme. Namun, mereka belum dapat membuktikan adanya mutasi gen KIT pada orang To Balo. Dalam penelitian ini, kami mengamati pola

pewarisan piebaldisme pada analisis silsilah To Balo ini di tiga generasi. Selain itu, kami mengumpulkan data fenotipe lainnya, yaitu pola bercak, pola sidik jari, dan jenis darah. Ini dapat digunakan sebagai data awal dalam pengumpulan data proband dengan genetika molekuler yaitu penetapan variasi sekuens (SNP) dari gen KIT *piebaldism* pada orang to balo yang menjadi fokus penelitian oleh penulis saat ini.

II. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan laporan singkat beserta studi pustaka sebagai data sekunder, dengan teknik wawancara dan observasi fenotipik pola bercak orang To Balo Piebaldism. Suspek adalah asli komunitas To Balo yang terdiri dari dua kepala rumah tangga, berjumlah empat individu. Tinjauan literatur digunakan sebagai kontrol untuk membedakan dengan gangguan melamin lainnya seperti albino dan vitiligo. Data ditampilkan dalam analisis silsilah dan data fitur klinis orang To Balo.

III. Hasil Penelitian

1. Data wawancara

Kami mengumpulkan data riwayat piebaldism pada orang to balo dari hasil wawancara langsung terhadap Orang A dan Orang B, oleh karena orang C tidak bersedia untuk diwawancarai sehingga kami memperoleh data informasi orang C dari Orang B sebagai ayahnya. Berikut tabel hasil wawancara langsung dengan para penderita Piebaldism To Balo berdasarkan hasil kuisioner yang dilampirkan pada lampiran penelitian ini.

1Tabel 9 Data Riwayat orang To Balo

| 1Tabel 9 Data Riwayat orang To Balo | Individu A | Individu B | Individu C |
|---|------------|------------|------------|
| Riwayat Piebaldism | Iya | Iya | Iya |
| Pernikahan kerabat (to balo) | tidak | tidak | tidak |
| Jumlah anak yang dimiliki | 0 | 5 | 0 |
| Apakah anak memiliki bercak | - | Tidak | - |

| | | | |
|---|-----------------------|------------------------------|----------------|
| | | semua (2 dari 5 anak normal) | |
| Gejala lain yang biasa dirasakan | Kulit kadang gatal | Penglihatan sedikit kabur | - |
| Awal mula kemunculan bercak putih | Sejak lahir | Sejak lahir | Sejak lahir |
| Anggota keluarga dengan kelainan bercak putih | Bapak, kakak dan adik | Bapak dan adik | Bapak dan adik |

2. Data observasi (ciri fenotip) orang To Balo

Pengamatan ciri karakteristik fenotip atau sifat fisik yang diamati secara langsung meliputi jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, model rambut serta warna rambut, bentuk telinga menggantung atau bebas, lidah dapat menggulung atau tidak, jempol tangan dapat melengkung atau tidak pada ketiga penderita vitiligo To Balo ditunjukkan pada tabel 8.2.

11Tabel 10. Data Ciri fisik dasar To balo

| No | Pengamatan sifat | Individu A | Individu B | Individu C |
|----|--------------------------|------------|------------|------------|
| 1. | Jenis kelamin (XX/XY) | XX | XY | XY |
| 2. | Bentuk rambut (SS/ss) | Ss | SS | SS |
| 3. | Lesung pipi (DD/dd) | DD | DD | dd |
| 4. | Daun telinga | AA | aa | aa |
| 5. | Lidah menggulung (TT/tt) | TT | TT | TT |
| 6. | Ibu jari (HH/hh) | HH | HH | HH |
| 7. | Tipe darah ABO | O | O | O |

Keterangan:

XX/XY : Jenis kelamin laki-laki/ perempuan

SS/ss : Straight hair/ Curly hair (Rambut keriting/ rambut lurus)

DD/dd : Lesung pipi/ tidak berlesung pipi

AA/aa : Daun telinga menempel/ daun bebas

TT/tt : Lidah menggulung/ lidah tidak menggulung

HH/hh : ibu jari melengkung/ ibu jari tidak melengkung

(Sumber: Mitchel, 1988)

3. Dermatoglifi pola sidik jari (ciri poligen) To balo

Data Pengamatan dermatoglifi yang dikumpulkan yaitu pola sidik jari beserta jumlah sulur jari tangan yang dimiliki masing-masing To Balo seperti yang disajikan dalam tabel 8.3 dan 8.4

Tabel 11. Distribusi Pola Sidik jari To Balo

| Individu | Jumlah tiap pola | | | | | | |
|----------------|------------------|-------------|------------|-------------|-------------------|-------------|---------------------------|
| | Plain Arch | Tented Arch | Ulnar loop | Radial Loop | Double Loop Whorl | Plain Whorl | Central Pocket Loop Whorl |
| A | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 | 0 |
| B | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 6 | 0 |
| C | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 7 | 0 |
| Total | 4 | 0 | 4 | 4 | 1 | 17 | 0 |
| Persentase (%) | 13,3 | 0 | 13,3 | 13,3 | 3,3 | 56,8 | 0 |

Berdasarkan tabel 8.3 dapat dilihat bahwa distribusi setiap pola sidik jari tidak sama untuk setiap jari tangan individu to balo. Hal ini dapat dijelaskan karena dermatoglifi terbentuk oleh interaksi antara gen dan faktor lingkungan selama masa kehamilan (Ramelan, 1999). Dari 3 pola utama sidik jari yakni loop, arch, dan whorl yang kemudian dibagi lagi menjadi delapan sub tipe pola yang lebih spesifik didapatkan data pola sidik jari tangan pada To Balo yakni hanya plain arch, unar loop, radial loop, double loop whorl dan plain whorl dan tidak ditemukannya pola tanted arch, central pocket loop whorl, dan accidental whorl hal ini dikarenakan pola-pola tersebut memang merupakan pola yang jarang muncul.

Tabel 12. Data Jumlah Tradius/Sulur dan besar ATD

| Individu | Jumlah tradius/sulur | | Besarnya sudut ATD | |
|----------|----------------------|-------|--------------------|-------|
| | Tradius | Sulur | Kiri | Kanan |
| A | 13° | 119° | 37° | 40° |
| B | 14° | 125° | 42° | 45° |
| C | 17° | 142° | 42° | 40° |

Berdasarkan Tabel 8.4 Individu A dengan jenis kelamin perempuan, memiliki jumlah triradius 13 dan hasil perhitungan sulur jarinya sejumlah 119. Individu B berjenis kelamin laki-laki memiliki 14 triradius dari keseluruhan jari tangannya dengan jumlah sulur yang lebih banyak yakni 125. Sedangkan individu C laki-laki memiliki jumlah triradius sebanyak 17 dan jumlah sulurnya sebanyak 142. Disini dapat dilihat secara jelas bahwa jumlah sulur pada laki-laki To Balo lebih banyak dibandingkan jumlah sulur perempuan To Balo. Hal ini sesuai dengan nilai rata-rata TRC pada laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan nilai pada perempuan. Menurut (Verbov, 1970) TRC untuk laki-laki memiliki nilai rata-rata 145 dan pada wanita nilai rata-ratanya adalah 127. Dari tabel diatas juga dapat dilihat Sudut ATD antara masing-masing To Balo berbeda antara tangan kanan dan tangan kiri. Sudut ATD yang dimiliki oleh individu A 37° pada tangan kiri dan 40° pada tangan kanan. Individu B memiliki sudut ATD 42°

ditangan kiri dan 45° di tangan kanannya. Sedangkan Individu C 42° ditangan kiri dan 40° ditangan kanan. Besarnya sudut ATD memberi pengaruh terhadap karakter seseorang. Sudut $ATD < 30$ derajat sering ditemukan pada penderita keterbelakangan mental ($IQ < 40$ derajat memiliki karakter pembelajar efektif. Sudut ATD antara 30 dan 40 sering ditemukan pada orang cerdas ($IQ > 120$). Sudut ATD antara 40 dan 44 derajat memiliki karakter pembelajar normal. Sudut ATD antara 40 dan 55 adalah normal. Sudut $ATD > 44$ derajat memiliki karakter pembelajar afektif. Sudut $ATD > 55$ derajat sering ditemukan pada penderita keterbelakangan mental ($IQ < 60$ derajat memiliki karakter penderita sindrom Down (trisomi 21 dan gangguan trisomi lainnya) (Elvayandri, 2002)

4. Karakteristik Depigmentasi Individu To Balo

Berdasarkan pengamatan bercak putih pada individu To Balo, ketiga individu tersebut memiliki bercak putih yang sama dari polanya. Ada tambalan di kepala (parietal) yang disebut ubun-ubun putih (Gambar 8.1.a), di lengan kanan atas (humerus), pemetik (jari), dan hasta (ulna) (Gambar 8.1.b), di dada hingga perut (gaster) dan terakhir pada paha (femur), lutut (patella), tulang kering (tibia) dan betis (fibula) (Gambar 8.1.c). Keterbatasan data yang diperoleh salah satunya disebabkan responden tidak setuju dengan pengambilan dokumentasi di daerah perut dan dada.



1Gambar 8.1. a. bercak di daerah kepala b. bercak di ekstremitas atas c. bercak di bagian ekstremitas bawah

Pola depigmentasi bercak di To Balo hampir sama dalam semua kasus, simetris depigmentasi, dengan jambul putih, tetapi pola di batang tubuh, punggung, dan perut di To Balo. Ini jarang berbeda dari kasus piebaldisme di suatu tempat, adalah suku Xhosa kelompok di Transkei, 300 km timur Cape Town (Arianayagam & Ryan, 2016). Itu distribusinya sama semua, dengan depigmentasi simetris yang melibatkan medial bagian dahi, dagu, aspek ventral dada, perut, dan semuanya ekstremitas (Funkhouser et al., 2019; Park et al., 2002; Hazan, 2005).

Selain itu, hemat sebagian besar tangan dan kaki tetapi tidak ada di batang punggung. Semua mata pelajaran memiliki jambul putih, dengan rambut ketiak dan kemaluan putih. Rambut tubuh di area kulit depigmentasi juga putih. Alisnya sebagian putih, tapi tidak ada sinofris. Nagao dkk. (1975), menemukan lesi depigmentasi dari kasus piebaldisme dan menyajikan sel mast yang ditemukan di epidermis dengan studi mikroskopis elektron. Selain itu, kasus yang berbeda di India, dilaporkan oleh Agarwal & Ojha (2012), diamati pada dua bayi, dengan distribusi depigmentasi yang sama pada ayah mereka, mereka serupa pada piebaldisme lain tetapi tidak ada pada anggota badan mereka. Selain piebaldisme, ada kasus lain kelainan bawaan yang diturunkan secara genetik; albinisme dan sindrom Waardenburg (WS).

Albinisme dicirikan oleh tidak adanya produksi melanin sebagian atau seluruhnya pada kulit, rambut, dan mata (Merrillet al., 2004; Kirkwood, 2009). Sindrom Waardenburg (WS) adalah kelainan autosomaldominan yang ditandai dengan anomali pigmentasi seperti piebald pada kulit. dan rambut, kelainan pigmentasi iris (heterochromia irides), perpindahan lateral canthi bagian dalam mata (dystopia canthorum), dan tuli sensorineural (Krishtul & Galadari, 2003; Song et al., 2016; Vichare & Bhargava, 2013).

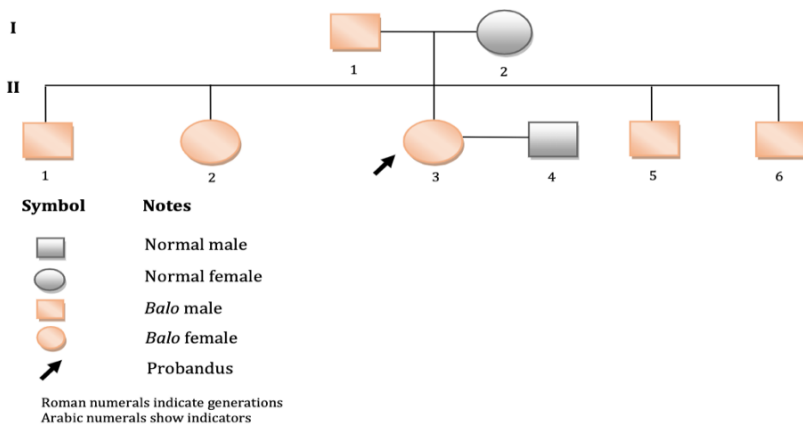
Berbagai jenis vitiligo mungkin jarang muncul saat lahir, tetapi biasanya didapat di kemudian hari, tidak stabil dan tidak diturunkan secara genetik, meskipun mungkin terjadi pada beberapa keluarga. Berdasarkan karakteristik berbagai kelainan melanin, maka untuk orang dengan penampilan, adanya jambul

putih di daerah frontal, distribusi khas makula depigmentasi, stabilitas relatif mereka sejak saat munculnya dan adanya pola yang sama dari makula depigmentasi pada anggota keluarga lain dapat dikonfirmasi sebagai piebaldisme (Agarwal & Ojha, 2012; Parket al., 2014; Bassiet al., 2015).

5. Analisis Pedigree dua keluarga To Balo

a. Keluarga A1

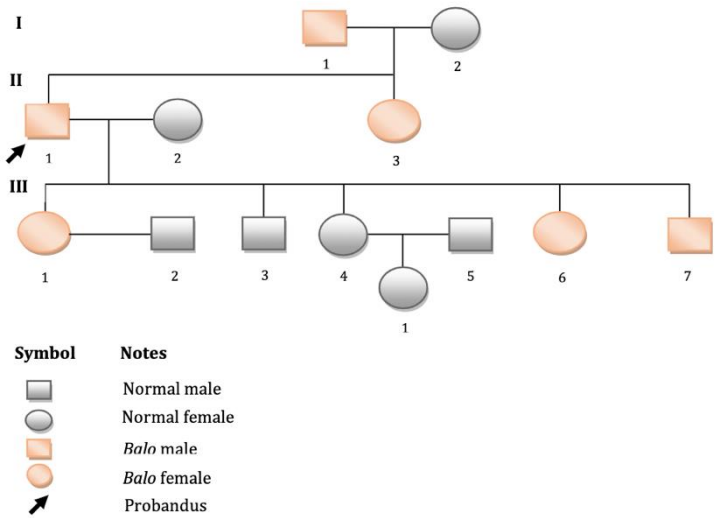
Gambar 8.2 menunjukkan bahwa ayah dari A1 memiliki riwayat bercak putih pada kulit (balo) dan kemudian menikah dengan orang yang berkulit normal. Dari pernikahan tersebut, lahirlah lima orang anak dengan bercak putih (balo) dengan jenis kelamin 3 laki-laki dan dua perempuan. Namun, empat bersaudara A1 telah meninggal, dan A1 ditinggalkan sendirian. A1 (56 th) (FII.3) terlahir suspek piebaldisme (To Balo), memiliki riwayat piebaldisme turunturun. Dia kemudian menikah dengan sesama komunitas To Balo. Sepanjang pernikahannya, A1 tidak memiliki anak (mandul). Dilihat dari ayah dan lima saudara kandungnya, A1 memiliki pola bercak putih yang tepat (Piebaldisme).



1Gambar 8.2 Silsilah (Pedigree) Keluarga A1

b. Keluarga B2

Gambar 8.3 menunjukkan ayah B2 memiliki riwayat bercak putih pada kulit (balo) dan kemudian menikah dengan orang yang berkulit normal. Dari pernikahan ini diperoleh dua orang anak yang lahir dengan bercak laki-laki kulit putih (Balo). B2 (48 tahun) lahir menderita Piebaldism (Balo), memiliki riwayat piebaldism yang diturunkan oleh ayahnya, kemudian menikah dengan wanita normal. Sepanjang pernikahannya, B2 memiliki lima anak, 3 di antaranya menderita Balo, dan dua normal, dengan jenis kelamin 2 laki-laki dan tiga perempuan. Dilihat dari bapaknya, B2 dan ketiga anaknya memiliki bercak putih persis (sifat piebaldisme). Adapun keluhan yang dirasakan oleh B2, pandangannya terkadang agak kabur.



Simbol numerale indikata generasi

Gambar 8.3 Silsilah (Pedigree) Keluarga B2

Berdasarkan literatur, piebaldism dikategorikan sebagai pola pewarisan gen autosomal dominan. Dari silsilah keluarga kedua suspek di atas, kemudian kami menganalisis berdasarkan pewarisan Mendel dan memastikan bahwa suspek Balo adalah piebaldisme. Hal ini berdasarkan analisis:

a. Anak normal hanya diperoleh jika kedua orang tuanya resesif homozigot, ditunjukkan pada silsilah B2, III4 X III5 (Gambar 8.3). Perkawinan antara pria dan wanita heterozigot ditemukan memiliki anak dengan piebaldisme, hal ini diharapkan jika keduanya orang tua tidak memiliki piebaldisme genotipe heterozigot (carrier) dan anak piebaldisme menerima sepasang alel resesif yang berasal dari kedua orang tuanya

b. Jika piebaldisme genotipe dominan homozigot, perkawinan antara dua orang piebaldisme homozigot dan heterozigot akan menemukan semua piebaldisme (Tabel 8.5), kecuali jika keduanya tidak heterozigot, kawin dengan normal (homozigot resesif) maka akan menghasilkan anak dengan piebaldisme dan normal dengan perbandingan 50% : 50% (Tabel 8.6).

Orang Tua (P1) : aa >< AA (normal) (piebaldisme)

F1 : Aa (carrier/ piebaldisme) = 100%

Jika F1 menikah dengan piebaldisme, maka:

Orangtua : Aa >< aa

F2 : 100% piebaldisme

| | | | |
|--------|----------|-----------|-----------|
| | σ | A | A |
| ρ | A | AA | AA |
| | a | Aa | Aa |

Fertilisasi piebaldisme dan piebaldisme heterozigot

Rasio genotype AA: Aa 50% : 50% ; Fenotipe 100% piebaldisme

Fertilisasi piebaldisme heterozigot dan normal

| | | | |
|------------|----------|----------|----------|
| | σ | a | a |
| ♀ | | | |
| A | | Aa | Aa |
| a | | aa | aa |

Rasio fenotipe Aa:aa 50% : 50%; Genotipe normal: piebaldisme 50%: 50%

Dari kedua diagram perkawinan dapat dilihat bahwa polanya adalah pewarisan dari orang tua kepada anaknya, memberi penguatan bahwa To Balo, pewarisan genetik sebagai autosomal dominan. Ini berarti pola pewarisan di mana individu yang menderita atau terpengaruh memiliki satu salinan gen mutan dan satu gen normal pada sepasang kromosom autosomal. Individu dengan penyakit autosomal dominan memiliki 1 dalam 2 (50 persen) kemungkinan mewarisi salinan gen mutan.

IV. Kesimpulan

Dari data dan pembahasan di atas dapat disimpulkan, bahwa:

1. Ciri fisik dasar fenotip individu To Balo suspek Piebaldism adalah sama dengan ciri orang normal dan kebanyakan dari populasi seperti pola sidik jari.
2. Berdasarkan pengamatan depigmentasi dan analisis pedigree/ silsilah keluarga, maka individu To balo dengan suspek piebaldism mengikuti pola pewarisan autosomal dominan. Oleh karena itu probabilitas kejadian munculnya sifat piebaldism ini pada keturunan selanjutnya dapat dihindari dengan melakukan perkawinan outbreeding, atau menghindari pernikahan kerabat.

8.2 Mini riset Analisis Pewarisan Multifaktorial Hipertensi (Tim peneliti: Ayu Febriani, Andi Maya Elisa, Risdayanti, Cut Muthiadin, Isna Rasdianah Aziz)

I. Latar Belakang

Pewarisan sifat adalah sifat dari makhluk hidup yang diwariskan dari induk kepada anaknya. Pola pewarisan sifat dapat diketahui dengan analisis yaitu dengan mengetahui gen penentu sifat dalam suatu keluarga. Autosom dan gonosom adalah gen penentu sifat. Penentu fenotip dari ekspresi gen dibedakan menjadi 2 yakni dominan dan resesif. Dominan autosomal merupakan ekspresi yang menggambarkan sifat (alel) yang terkalahkan gen yang berada pada satu kromosom homolognya. Pola dominan autosomal dapat terlihat melalui suatu karakter yaitu dengan munculnya karakter disetiap generasi, homozigot ataupun heterozigot dapat diekspresikan dan sifat ini diwariskan dari maupun kedua orangtuanya. Kemudian untuk gen dengan sifat resesif terdapat peloncatan generasi alam ekspresinya. Ciri dari karakter sifat resesif autosomal adalah dengan munculnya suatu karakter dalam peloncatan generasi karena gen resesif bekerja dengan ditutupi pasangan alel yang dominan, hanya anak yang terwarisi, semua anak akan terwarisi jika kedua orangtua bergenotip resesif homozigot dan pernikahan dengan keluarga dekat (Mafruroh et al., 2020).

Penurunan sifat autosomal pada mausia melalui sifat keturunan ditentukan oleh gen pada autosomal. Tipe pewarisan autosomal merupakan tipe pewarisan sifat keturunan yang ditentukan oleh gen pada autosomal sehingga dapat dijumpai pada laki-laki maupun perempuan karena keduanya mempunyai autosomal yang sama. Sifat keturunan yang ditentukan oleh gen autosomal dominan dapat diturunkan pada laki-laki dan perempuan. Penyebab dari penyakit genetic dominan autosomal adalah adanya satu atau sepasang gen mutan yang merugikan pada autosom yakni pada kromosom 1-22 dimana gen mutan tersebut bersifat dominan terhadap gen gen normalnya. Pola pewarisan dari autosomola dominan bersifat vertical yang artinya setiap generasi, adayang memiliki sifat ini. Jika sifat yang diturunkan adalah penyakit keturunan, anak-anak yang tidak menderita penyakit ini jika menikah dengan pasangan normal maka keturunan yang dihasilkan juga akan normal (Nurfitrah, 2018).

Penyakit autosom dominan umumnya diderita secara klinis oleh individu dalam kondisi heterozigot. Sangat jarang dalam keadaan homozigot dan apabila hal tersebut terjadi dapat diduga gangguan klinis yang diderita sangat parah atau mungkin bersifat mematikan pada awal kehidupan. Contoh kasus penyakit dengan gen autosomal dominan adalah hipertensi. Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah melebihi batas normal yang diperiksa dengan dua kali pengukuran tekanan darah di waktu yang berbeda. Hipertensi disebabkan oleh faktor genetic. Selain dari faktor genetic juga dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin dan ras. Ada sekitar 20-50 gen yang mengatur tekanan darah diantaranya adalah gen yang mengkode angiotensinogen, suatu protein yang jumlah meningkat pada penderita hipertensi. Protein ini berperan dalam sistem pembuluh darah dan keseimbangan cairan tubuh (Henuhili et al., 2011).

Gen-gen yang berperan dalam mekanisme hipertensi yaitu gen yang mempengaruhi homeostasis natrium di ginjal, termasuk polimorfisme I/D (insersi/delesi) gen ACE (angiotensin converting enzyme), dan gen yang mempengaruhi metabolisme steroid. Studi menyatakan polimorfisme I/D gen ACE dapat menghasilkan 3 genotip : II homozigot, ID heterozigot dan DD Homozigot. Individu dengan DD homozigot mempunyai konsentrasi ACE yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang lain. Dengan konsentrasi ACE yang lebih tinggi maka konsentrasi angiotensin II juga meningkat. Angiotensin II yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah secara progresif melalui 2 mekanisme: vasokonstriksi di arteri perifer dan penurunan ekskresi garam dan air oleh ginjal (Kalangi et al., 2015).

Prevalensi hipertensi baik di Negara berkembang maupun di Negara maju hampir sama besar. Penyebab kematian 7,1 orang di dunia yakni sekitar 13% adalah karena penyakit hipertensi. Hipertensi dapat terdeteksi saat pemeriksaan fisik. Penderita hipertensi sering ditemukan mengalami berbagai komplikasi pada organ- organ vital seperti ginjal, jantung maupun otak. Dimana hal tersebut disebabkan karena adanya peningkatan aktivitas saraf otonom terutama pada saraf simpatis. Selain itu juga adanya peran genetic gen angiotensinogen yang meningkatkan

angiotensin II dalam darah yang mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah dan meningkatkan denyut jantung (Ambasari et al., 2013).

II. Rumusan masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana sifat gen penyakit Hipertensi ?
2. Bagaimana pola pewarisan sifat penyakit Hipertensi ?

III. Tujuan

Adapun tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui sifat gen penyakit hipertensi
2. Untuk mengetahui pola pewarisan sifat penyakit hipertensi

IV. Dasar Teori

Salah satu penyakit tidak menular yang saat ini menjadi prioritas dalam dunia kesehatan secara global adalah hipertensi. Hipertensi (tekanan darah tinggi) adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik $\geq 134/80$ mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Hipertensi juga sering disebut “The Silent Killer” karena sering tanpa keluhan, sehingga perlu dideteksi dini dengan pemeriksaan tekanan darah secara berkala. Selain sebagai salah satu jenis penyakit tidak menular, Hipertensi juga menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler lainnya akibat dari peningkatan tekanan darah yang abnormal (Ansar, 2019).

Pada keadaan hipertensi, tekanan darah meningkat yang ditimbulkan karena darah dipompakan melalui pembuluh darah dengan kekuatan berlebih. Hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu hipertensi primer atau esensial yang penyebabnya tidak diketahui dan hipertensi sekunder yang dapat disebabkan oleh penyakit ginjal, penyakit endokrin, penyakit jantung, dan gangguan anak ginjal.

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi. Hipertensi terjadi sebagai respon peningkatan cardiac output atau peningkatan tekanan perifer, antara lain:

- Genetik

Adanya faktor genetik pada keluarga tertentu akan menyebabkan keluarga itu mempunyai risiko menderita hipertensi. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar sodium intraseluler dan rendahnya rasio antara potasium terhadap sodium Individu dengan orang tua dengan hipertensi mempunyai risiko dua kali lebih besar untuk menderita hipertensi dari pada orang yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi. Selain itu didapatkan 70-80% kasus hipertensi esensial dengan riwayat hipertensi dalam keluarga.

- Obesitas

Berat badan merupakan faktor determinan pada tekanan darah pada kebanyakan kelompok etnik di semua umur. Menurut National Institutes for Health USA (NIH,1998), prevalensi tekanan darah tinggi pada orang dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) >30 (obesitas) adalah 38% untuk pria dan 32% untuk wanita, dibandingkan dengan prevalensi 18% untuk pria dan 17% untuk wanita bagi yang memiliki IMT (status gizi normal menurut standar internasional). Menurut Hall (1994) perubahan fisiologis dapat menjelaskan hubungan antara kelebihan berat badan dengan tekanan darah, yaitu terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, aktivasi saraf simpatis dan sistem reninangiotensin, dan perubahan fisik pada ginjal.

- Jenis kelamin

Prevalensi terjadinya hipertensi pada pria sama dengan wanita. Namun wanita terlindung dari penyakit kardiovaskuler sebelum menopause salah satunya adalah penyakit jantung koroner. Wanita yang belum mengalami menopause dilindungi oleh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan kadar High Density Lipoprotein (HDL). Kadar kolesterol HDL yang tinggi merupakan faktor pelindung dalam mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Efek perlindungan estrogen dianggap sebagai penjelasan adanya imunitas wanita pada usia premenopause. Pada premenopause wanita mulai kehilangan sedikit demi sedikit hormon estrogen yang selama ini melindungi pembuluh darah dari kerusakan. Proses ini terus berlanjut dimana hormon estrogen tersebut berubah kuantitasnya sesuai dengan umur wanita secara alami, yang umumnya mulai terjadi pada wanita umur 45-55 tahun

- Stres

Stres dapat meningkatkan tekanan darah sewaktu. Hormon adrenalin akan meningkat sewaktu kita stres, dan itu bisa mengakibatkan jantung memompa darah lebih cepat sehingga tekanan darah pun meningkat.

- Kurang olahraga

Olahraga banyak dihubungkan dengan pengelolaan penyakit tidak menular, karena olahraga isotonik dan teratur dapat menurunkan tahanan perifer yang akan menurunkan tekanan darah (untuk hipertensi) dan melatih otot jantung sehingga menjadi terbiasa apabila jantung harus melakukan pekerjaan yang lebih berat karena adanya kondisi tertentu. Kurangnya aktivitas fisik menaikkan risiko tekanan darah tinggi karena bertambahnya risiko untuk menjadi gemuk. Orang-orang yang tidak aktif cenderung mempunyai detak jantung lebih cepat dan otot jantung mereka harus bekerja lebih keras pada setiap kontraksi, semakin keras dan sering jantung harus memompa semakin besar pula kekuatan yang mendesak arteri.

- Pola asupan garam dalam diet

Badan kesehatan dunia yaitu World Health Organization (WHO) merekomendasikan pola konsumsi garam yang dapat mengurangi risiko terjadinya hipertensi. Kadar sodium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 100 mmol (sekitar 2,4 gram sodium atau 6 gram garam) perhari. Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Untuk menormalkannya cairan intraseluler ditarik ke luar, sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah, sehingga berdampak kepada timbulnya hipertensi.

- Kebiasaan Merokok

Merokok menyebabkan peninggian tekanan darah. Perokok berat dapat dihubungkan dengan peningkatan insiden hipertensi maligna dan risiko terjadinya stenosis arteri renal yang mengalami aterosklerosis. Dalam penelitian kohort prospektif oleh dr. Thomas

S Bowman dari Brigham and Women's Hospital, Massachusetts terhadap 28.236 subyek yang awalnya tidak ada riwayat hipertensi, 51% subyek tidak merokok, 36% merupakan perokok pemula, 5% subyek merokok 1- 14 batang rokok perhari dan 8% subyek yang merokok lebih dari 15 batang perhari. Subyek terus diteliti dan dalam median waktu 9,8 tahun (Nuraini, 2015).

Variabel riwayat keluarga tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian hipertensi. Hal ini disebabkan karena seseorang yang mempunyai riwayat keluarga hipertensi beberapa gennya akan berinteraksi dengan lingkungan dan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Peran faktor genetik terhadap timbulnya hipertensi terbukti dengan ditemukannya kejadian bahwa hipertensi lebih banyak pada kembar monozigot (satu sel telur) daripada heterozigot (berbeda sel telur). Seorang penderita yang mempunyai sifat genetik hipertensi primer (esensial) apabila dibiarkan secara alamiah tanpa intervensi terapi, bersama lingkungannya akan menyebabkan hipertensinya berkembang dan dalam waktu sekitar 30-50 tahun akan timbul tanda dan gejala. Obesitas juga menjadi penyebab Hipertensi, dimana lingkaran pinggang dikatakan mempunyai korelasi yang tinggi dengan jumlah lemak intra abdominal. Jaringan lemak intrabdominal terdiri dari lemak viseral atau lemak intraperitoneal yang terdiri dari lemak omental dan mesenterial serta masa lemak retroperitoneal. Lemak intra abdominal adalah lemak yang berbahaya karena lemak yang berada dibagian perut paling bawah ini akan mengeluarkan asam lemak bebas dan puluhan hormon yang dapat menimbulkan beragam masalah seperti meningkatkan tekanan darah, penyakit jantung dan stroke yang menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara lingkaran abdomen dengan tekanan darah sistolik pada subjek laki-laki dan perempuan ($p < 0,05$).

Hipertensi merupakan “penyakit multifaktorial” yang munculnya oleh karena interaksi berbagai faktor. Dengan bertambahnya umur, maka tekanan darah juga akan meningkat. Setelah umur 45 tahun, dinding arteri akan mengalami penebalan oleh karena adanya penumpukan zat kolagen pada lapisan otot, sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan

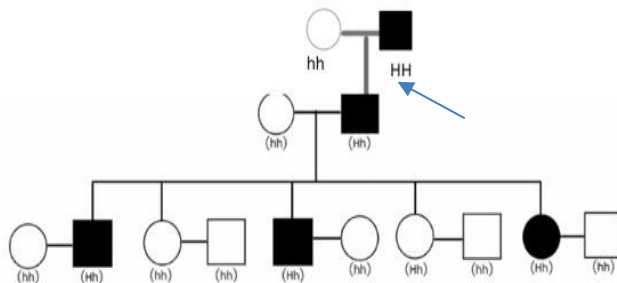
menjadi kaku. Tekanan darah sistolik meningkat karena kelenturan pembuluh darah besar yang berkurang pada penambahan umur sampai dekade ketujuh sedangkan tekanan darah diastolik meningkat sampai dekade kelima dan keenam kemudian menetap atau cenderung menurun. Peningkatan umur akan menyebabkan beberapa perubahan fisiologis, pada usia lanjut terjadi peningkatan resistensi perifer dan aktivitas simpatik. Pengaturan tekanan darah yaitu reflex baroreseptor pada usia lanjut sensitivitasnya sudah berkurang, sedangkan peran ginjal juga sudah berkurang dimana aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus menurun.

V. Alat dan Bahan : alat tulis menulis

Sumber Data : Keluarga Gani dengan riwayat hipertensi

VI. Hasil Observasi dan Pembahasan Analisis Pedigree

Gambar 8.4 Pedigree keluarga Gani (Riwayat Hipertensi)



Keterangan:

- = wanita normal
- = laki-laki normal
- = laki-laki hipertensi
- = wanita hipertensi

P ♂Hh ♀hh
 (hipertensi) (normal)
G H,h h
F1 Hh

F2

| | | |
|----------|---|-----------|
| ♀ | ♂ | h |
| H | | Hh |
| h | | hh |

Rasio fenotip :
 Hh (Hipertensi) : hh (normal) = 1:1

1Gambar 8.4 Diagram perkawinan pasangan hipertensi dan orang normal

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan terhadap silsilah sebuah keluarga, diketahui bahwa penurunan sifat hipertensi pada masing-masing individu tidak terjadi mengikuti pola pewarisan kelamin tertentu dan diwariskan secara acak pada perempuan maupun laki-laki, selain itu silsilah juga menunjukkan bahwa sifat hipertensi muncul pada setiap generasi maka hal ini menunjukkan bahwa sifat gen penyakit hipertensi merupakan gen dominan autosomal.

Hasil ini sesuai dengan yang didapatkan oleh (Henuhili et al., 2011), dalam penelitian tersebut observasi pada 5 keluarga menunjukkan bahwa gen penyebab hipertensi memiliki sifat autosomal dominan sehingga individu yang tidak memiliki gen penyebab hipertensi akan memiliki mewariskan sifat yang sama. Menurut (Dismiantoni et al., 2020) seorang remaja yang berasal dari keluarga dengan riwayat hipertensi memiliki resiko 4 hingga

15 kali lebih tinggi dibanding individu normal. Observasi menunjukkan bahwa jika kedua orang tua dengan hipertensi esensial maka 44,8% keturunannya akan menderita hipertensi, sementara jika hanya salah satunya kemungkinannya hanya 12,8%.

Hipertensi terjadi akibat adanya peningkatan tekanan darah melebihi batas normal (120/80 mmHg) yang disimpulkan dari dua kali pengukura. Selain faktor genetik, hipertensi juga dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik serta konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok (Fitriana et al., 2012).

Pewarisan sifat dengan tipe autosomal merupakan tipe pewarisan sifat yang ditentukan oleh gen autosomal, sehingga sifat yang diturunkan dapat ditemukan pada individu pria dan wanita sebab kedua memiliki jumlah gen autosom yang sama. Tata cara pewarisannya satu individu mewariskan satu gen pada keturunannya, sehingga keturunan akan menerima salah satu dari kedua gen dengan kemungkinan yang sama (Ernawati & Purwadi, 2009).

H. Kesimpulan

Hasil menunjukkan bahwa pewarisan penyakit hipertensi diakibatkan oleh gen autosom dominan, ditunjukkan dengan sifat yang dapat muncul pada individu pria dan wanita serta munculnya sifat penyakit hipertensi pada setiap generasi. Sifat dominan gen ini membuat anak memiliki kemungkinan yang besar untuk mewariskan sifat ini.

I. DAFTAR PUSTAKA

Ambasari, R. P., Sarosa, H., & Muhtarom. (2013). Hubungan Riwayat Hipertensi Pada Keluarga dengan Aktivitas Saraf Otonom. *Sains Medika*, 5(1), 8–10.

Ansar Jumriani, Indra Dwinata, Apriani.M. “determinan kejadian hipertensi pada pengunjung posbindu di wilayah kerja puskesmas ballaparang kota makassar”. *Jurnal nasional ilmu kesehatan (JNIK)*. Vol. 1, No. 3 (2019): hal. 28-35.

Ambasari, R. P., Sarosa, H., & Muhtarom. (2013). Hubungan Riwayat Hipertensi Pada Keluarga dengan Aktivitas Saraf Otonom. *Sains Medika*, 5(1), 8–10.

Dismiantoni, N., Anggunan, Triswanti, N., & Kriswiastiny, R. (2020). Hubungan Merokok Dan Riwayat Keturunan Dengan Kejadian Hipertensi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(1), 30–36. <https://doi.org/10.35816/jjskh.v10i2.214>

Ernawati, & Purwadi, J. (2009). Program Pendeteksian Distribusi Pewarisan Genotip. *Jurnal Informatika*, 1(1), 33–37.

Fitriana, R., Lipoeto, N. I., & Triana, V. (2012). Faktor Risiko Kejadian Hipertensi pada Remaja di Wilayah Kerja Puskesmas Rawat Inap Sidomulyo Kota Pekanbaru. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(7), 10–15. <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/13101>

Henuhili, V., Rahayu, T., & Nurkhasanah, L. (2011). Pola Pewarisan Penyakit Hipertensi Dalam Keluarga Sebagai Sumber Belajar Genetika. 242–247.

Kalangi, J. A., Umboh, A., & Pateda, V. (2015). Hubungan Faktor Genetik Dengan Tekanan Darah Pada Remaja. *E-CliniC*, 3(1), 3–7. <https://doi.org/10.35790/ecl.3.1.2015.6602>

Mafruroh, T., Dewi, N. K., Biologi, P., & Timur, J. (2020). Penyusunan modul pembelajaran genetika siswa sma kelas xii berbasis fenomena lokal di desa karangpatihan kabupaten ponorogo. *Prosiding Seminar Nasional SIMBIOSIS V*, 1(2010), 156–163.

Henuhili, V., Rahayu, T., & Nurkhasanah, L. (2011). Pola Pewarisan Penyakit Hipertensi Dalam Keluarga Sebagai Sumber Belajar Genetika. 242–247.

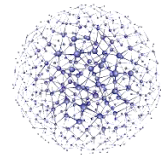
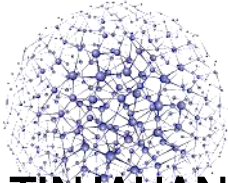
Kalangi, J. A., Umboh, A., & Pateda, V. (2015). Hubungan Faktor Genetik Dengan Tekanan Darah Pada Remaja. *E-CliniC*, 3(1), 3–7. <https://doi.org/10.35790/ecl.3.1.2015.6602>

Mafruroh, T., Dewi, N. K., Biologi, P., & Timur, J. (2020). Penyusunan modul pembelajaran genetika siswa sma kelas xii berbasis fenomena lokal di desa karangpatihan kabupaten

ponorogo. Prosiding Seminar Nasional SIMBIOSIS V, 1(2010), 156-163.

Nurfitriah, Andi Nabila. (2018). "Analisis Pedigree Vitiligo Pada Komunitas To Balo Kecamatan Pujananting Kabupaten Barru" Uin alauddin makassar 2018 25. 25-113.

Nuraini Bianti. "Risk Factors Of Hypertention". Jurnal Majority. Vol. 4, No. 5 (Februari 2015): hlm. 1-19.



BAB IX

TINJAUAN PERKAWINAN ENDOGAMI DALAM GENETIKA DAN PERSPEKTIF ISLAM

A. Pengertian pernikahan endogami

Pernikahan endogami dalam kamus kedokteran, berarti sebagai proses reproduksi melalui perkawinan orang-orang yang sangat dekat (berkerabat). Pernikahan endogami atau bisa disebut kawin sedarah..(*inbreeding*) melibatkan proses reproduksi seksual berupa fertilisasi individu gamet dengan ikatan hubungan keluarga yang dekat atau Gamet dari individu atau genotipe yang sama. Proses ini cenderung menyebabkan homozigositas dan kerugian yang signifikan dari ekspresi alel berbahaya dan juga bisa mengurangi tingkat variasi genetik antara keturunan.

Perkawinan endogami yang dimaksud ialah perkawinan antar sepupu, antar kerabat dekat atau perkawinan yang dilakukan antar sepupu (masih memiliki satu keturunan) baik dari pihak ayah (patrilineal) atau ibu (matrilineal).

Faktanya, ada beberapa komunitas yang masih menjalankan aturan perkawinan adat. Salah satu perkawinan adat yang masih diminati oleh beberapa populasi di dunia yaitu perkawinan sepupu. Hammamy et al.(2011) menjelaskan bahwa fenomena perkawinan kerabat adalah perkawinan yang banyak diminati oleh berbagai komunitas di dunia terutama perkawinan antar kerabat dari sepupu. Sekitar 1,1 miliar orang saat ini tinggal di negara-negara

di mana perkawinan antar kerabat merupakan perkawinan adat dari negara tersebut, dan diantara mereka satu dari tiga perkawinan merupakan perkawinan antara sepupu. Hal yang sama juga dijelaskan oleh Bittles dan Black (2001) bahwa perkawinan kerabat tetap menjadi preferensi dari sekitar 10,4% populasi global, walaupun telah terjadi penurunan popularitas di beberapa negara-negara maju.

Wisdiawati, Y (2017) dalam penelitian yang dilakukan di Masyarakat Mandailing, salah satu populasi yang masih menganggap perkawinan sepupu silang merupakan perkawinan yang ideal dalam adat mereka hingga saat ini. Mereka menyakini bahwa perkawinan sepupu dapat mempererat tali persaudaraan diantara mereka, serta dapat mempertahankan tanah kelahiran mereka. Atas dasar keyakinan masyarakat Mandailing mengenai tujuan perkawinan sepupu, tampaknya sama dengan interpretasi para antropolog mengenai perkawinan sepupu. Para antropolog menginterpretasikan perkawinan sepupu sebagai perkawinan adat untuk mempromosikan ikatan solidaritas lineage tanpa tekanan dan kesulitan (Keesing, 1975).

Perkawinan sepupu dalam masyarakat Mandailing disebut sebagai perkawinan manyunduti. Perkawinan manyunduti ini merupakan perkawinan sepupu yang bertipe cross-cousin. Tipe perkawinan *cross-cousin* dalam masyarakat Mandailing perkawinan sepupu silang berupa MBD (*Mother' Brother' Daughter*). Dengan artian, seorang anak laki-laki harus menikahi perempuan dari anak saudara laki-laki ibu. Perkawinan sepupu ini sudah ada secara turun-temurun dari nenek moyang mereka, yang bahkan mereka sudah tidak mengetahui urutan-urutannya lagi. Hampir seluruh masyarakat Mandailing saat ini, masih terus berusaha untuk memper tahankan dan menurunkan perkawinan sepupu ke setiap generasi mereka. Oleh sebab itu, setiap keluarga Mandailing akan berusaha untuk menikahkan anaknya dengan anak dari kerabatnya sendiri. Dari hasil observasi pada keluarga yang melakukan perkawinan manyunduti, Wisdiawaty, Y. menemukan beberapa kejadian anak dengan beberapa kasus penyakit, diare dan penyakit mental. Tentunya ini belum bisa disimpulkan adalah akibat yang ditimbulkan oleh perkawinan

endogami. Seperti yang disampaikan oleh Mash dan Wolfe mungkin bisa menjadi acuan untuk tidak langsung menyimpulkan langsung bahwa resiko penyakit pada anak hanya disebabkan oleh faktor perkawinan sepupu, begitu juga dengan penyakit- penyakit bawaan lainnya.

Kejadian berbeda di suatu komunitas di Suku Alor berada di pulau Nusa Tenggara Timur yang menganut pola perkawinan eksogami yaitu perkawinan yang dilakukan dengan seseorang dari suku yang berbeda atau dengan kata lain dilarang melakukan perkawinan dengan saudara satu suku (laing). Aturan larangan perkawinan ini secara otomatis juga tidak boleh dilakukan dengan saudara satu marga atau satu *fam*, akan tetapi terdapat pengecualian apabila dua orang yang bersaudara terdiri dari laki-laki dan perempuan yang telah memiliki keturunan, ketika anak-anak dari mereka ingin menikahi saudara sepupunya atau anak dari bibi mereka maka diperbolehkan oleh adat. Justru di lain sisi seorang anak perempuan ini disebut sebagai “isteri rumah” oleh masyarakat Alor. Maksudnya ketika anak saudara satu marga tersebut merasa sulit untuk mencari pasangan maka secara tidak langsung pihak keluarga membolehkan jika suatu saat anak gadis dari bibi atau pamannya dinikahi. Kepercayaan mereka ketika seseorang yang melanggar ketentuan adat dalam persoalan perkawinan satu suku ini maka akan melahirkan anak-anak yang kurang berkualitas secara fisik maupun mental (biologis). Praktik ini juga dapat dianggap membuat perkawinan menjadi tidak bahagia sehingga tujuan pembentukan keluarga yang masalah tidak tercapai dengan baik.

B. Tinjauan Islam tentang Pernikahan Endogami

Islam dalam pandangannya terhadap perkawinan endogami yang dipraktekkan di beberapa suku atau komunitas, juga sudah diatur jelas anjuran membolehkan dalam firmanNya. Jika pernikahan endogami mengharuskan kawin dengan pasangan hidup dari asal satu suku atau keturunan dengannya atau melarang seseorang melangsungkan perkawinan dengan orang

yang berasal dari suku lain, kemudian dalam firman Allah dalam Al-Quran, perkawinan endogami secara implisit Allah telah menjelaskan dalam surat An-Nisa ayat 23 bahwa sesama anak paman atau sesama anak bibi boleh saling menikah karena bukan dari bagian mawani an-nikah, sehingga perkawinan kerabat dekat sesama sepupu hukumnya tidaklah haram.

An-nisa ayat 23: Diharamkan atas kamu (mengawini) ibu-ibumu; anak-anakmu yang perempuan; saudarasaudaramu yang perempuan, saudara-saudara bapakmu yang perempuan; saudara-saudara ibumu yang perempuan; anak-anak perempuan dari saudara-saudaramu yang laki-laki; anak-anak perempuan dari saudara-saudaramu yang perempuan; ibu-ibumu yang menyusui kamu; saudara perempuan sepersusuan; ibu-ibu isterimu (mertua); anak-anak isterimu yang dalam pemeliharaanmu dari isteri yang telah kamu campuri, tetapi jika kamu belum campur dengan isterimu itu (dan sudah kamu ceraikan), maka tidak berdosa kamu mengawininya; (dan diharamkan bagimu) isteri-isteri anak kandungmu (menantu); dan menghimpunkan (dalam perkawinan) dua perempuan yang bersaudara, kecuali yang telah terjadi pada masa lampau; sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang. (QS. An-Nisa: 23)

Di antara wanita ada yang haram dinikahi seorang laki-laki selamanya; tidak halal sekarang dan tidak halal pada masa-masa yang akan datang, mereka disebut haram abadi (mu'abbad). Dan diantara wanita ada yang haram untuk dinikahi seorang laki-laki sementara, mereka disebut haram sementara atau temporal (muaqqat)..Ada tiga kelompok yang termasuk golongan mu'abbad yaitu :

1. Hubungan nasab.

Seorang pria dilarang menikah dengan :

- a.. Ibu, ibunya ibu, ibunya ayah dan seterusnya dalam garis lurus ke atas.
- b. Anak, anak anak dari anak laki-laki, anak dari anak perempuan dan seterusnya menurut garis lurus ke bawah.
- c. Saudara, baik kandung, seayah, atau seibu

d. Saudara ayah, baik hubungan kepada ayah secara kandung, seayah atau seibu; saudara kakek, baik kandung seayah atau seibu, dan seterusnya menurut garis lurus keatas.

e. Saudara ibu, baik hubungannya kepada ibu dalam bentuk kandung, seayah atau seibu; saudara nenek kandung, seayah atau seibu dan seterusnya dalam garis lurus keatas.

f. Anak saudara laki-laki kandung, seayah atau seibu; cucu saudara laki-laki kandung, seayah, atau seibu, dan seterusnya dalam garis lurus kebawah.

g. Anak saudara perempuan, kandung, seayah atau seibu; cucu saudara kandung, seayah atau seibu, dan seterusnya dalam garis kebawah.

Dari uraian diatas, dapat disimpulkan bahwa seorang pria dilarang menikah dengan seorang wanita :

- Dalam garis keturunan lurus ke atas dan ke bawah dari keturunan ayah dan ibu tanpa batas.

- Dalam garis keturunan menyamping dari keturunan ayah dan dari ibu tanpa batas.

- Anak-anak dari kakek/nenek, sedangkan cucu/cicit dari kakek sudah boleh dinikahi.

Tidak haram bagi anak-anak perempuan dari bibi (dari pihak ibu dan bapak), anak-anak perempuan dari bibinya ibu (dari saudara ibunya ibu dan atau bapaknya ibu), dan anak-anak perempuan dari bibinya bapak. Mereka tidak haram atasnya karena mereka terpisah dari kakek dan neneknya dua tingkat kehalalan tersebut secara tegas diterangkan dalam firman Allah SWT al-Qur'an Surat An-Nisa (4) ayat 23.

Ayat tersebut mengandung keharaman menikahi ibu secara jelas, kemudian anak-anak putri, saudara perempuan bapak, saudara perempuan ibu, saudara perempuan dan anak-anak putri dari saudara perempuan. Adapun nenek keharamannya ditetapkan dengan ijma" yang berpegang kepada ayat, karena nenek juga dikatakan ibu secara kiasan. Jika Allah mengharamkan saudara perempuan bapak dan ibu, maka nenek lebih diharamkan

pada nash. Bukti lain, bahwa Allah membolehkan menikah dengan anak paman atau anak bibi ialah dalam Q.S. Al-Ahzab :50, "Hai Nabi, sesungguhnya Kami telah menghalalkan bagimu isteri-isterimu yang telah kamu berikan mas kawinnya dan hamba sahaya yang kamu miliki yang termasuk apa yang kamu peroleh dalam peperangan yang dikaruniakan Allah untukmu, dan (demikian pula) anak-anak perempuan dari saudara lakilaki bapakmu, anak-anak perempuan dari saudara perempuan bapakmu, anak-anak perempuan dari saudara laki-laki ibumu dan anak-anak perempuan dari saudara perempuan ibumu yang turut hijrah bersama kamu dan perempuan mukmin yang menyerahkan dirinya kepada Nabi kalau Nabi mau mengawininya, sebagai pengkhususan bagimu, bukan untuk semua orang mukmin. Sesungguhnya Kami telah mengetahui apa yang Kami wajibkan kepada mereka tentang isteri-isteri mereka dan hamba sahaya yang mereka miliki supaya tidak menjadi kesempitan bagimu. Dan adalah Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang. (QS al-Ahzab/33: 50)

Hikmah dari diharamkannya wanita-wanita tersebut ialah sebagian hikmah dapat dilihat dengan jelas dan sebagian lainnya sulit untuk diketahui. Keharaman wanita-wanita tersebut dilihat dari segi nasab (keturunan) sebab Allah SWT telah menetapkan bagi manusia atas fitrah yang menjauhkan dari memikirkan syahwat terhadap wanita-wanita yang diharamkannya. Termasuk hal mustahil secara fitrah adalah orang yang merasakan syahwat dengan sejenis seperti terhadap ibunya atau ia hendak berpikir untuk bersenang-senang dengannya, karena cinta kasih yang terjalin, pemberian yang mulia yang dibawa dalam hati anak laki-laki terhadap ibunya dari segi fitrah yang bersih. Semua ini mencegah anak laki-laki untuk mengarah pandangan yang aneh, didasarkan hal ini atas ketetapan pernikahan kerabat-kerabat tersebut dari pertentangan hak-hak, memenuhinya kewajiban-kewajiban, misalnya seorang ibu yang berhak atas anak-anaknya berupa kebaikan, pelayanan, dan kesungguhan dalam memuliakannya, tidaklah terfikirkan seorang anak berhak atas ibu seperti hak-hak istri yang bertentang. Juga kedudukan ibu dari

anak laki-lakinya, seperti ibu memberi pelayanan terhadapnya, ketaatannya terhadap perintahnya, pendidikannya bagi ibunya ketika terjadi pertengkaran. Sesungguhnya menikahi mereka mengakibatkan pemutusan kerabat, karena pernikahan itu tidak lepas dari kelapangan yang terjalin antara suami istri secara tradisi dan karena sebab-sebab ini menjadikan kekerasan hati diaantara mereka. Suatu ketika hal tersebut membawa terputusnya hubungan kerabat, sehingga menikah degan mereka menjadi penyebab untuk memutus kerabat. Kekhususan para ibu dengan makna lain bahwa kehormatan ibu dan memuliakannya adalah wajib. Karena alasan ini anak diperintahkan untuk menemani kedua orangtua dengan baik. Merendahkan diri terhadapnya, ucapan yang baik, melarang untuk mengucapkan “hus”. Seandainya diperbolehkan menikah, seorang perempuan di bawah kekuasaan suami dan ketaatan kepadanya merupakan hak yang dipenuhinya. Hal tersebut tentu akan menghilangkan kemuliaan, sehingga terjadilah pertentangan.

2. Persusuan

Bila seorang anak menyusu kepada seorang perempuan, maka air susu perempuan itu menjadi darah daging dan pertumbuhan bagi si anak sehingga perempuan yang menyusukan itu telah seperti ibunya. Ibu tersebut menghasilkan susu karena kehamilan yang disebabkan hubungannya dengan suaminya. Sehingga suami itu sudah seperti ayahnya. Demikian anak yang dilahirkan oleh ibu seperti saudara dari anak yang menyusu kepada ibu tersebut. Karena susuan sudah seperti hubungan nasab. Dalil keharaman sebab persusuan ialah dalam QS. An-Nisa (4): 23: “Dan ibu-ibumu yang menyusui kamu; saudara perempuan sepersusuan” Hikmah dari keharaman karena sesusuan menjadi jelas sehingga manusia mengerti bahwa perempuan ketika menyusui anak kecil, ia menjadi menyatu dalam pembentukan komposisinya. Ia menjadi sebab atas pembentukan tulangnya dan menumbuhkan bagian badannya.

3. Pertalian kerabat semenda

Di.dalam istilah *fiqh* disebut dengan hubungan *mushaharah*. Perempuan-perempuan yang tidak boleh dikawini oleh seorang

laki-laki untuk selamanya karena adanya pertalian kerabat semenda ialah:

- a. Perempuan yang telah dinikahi oleh ayah atau disebut ibu tiri
- b. Perempuan yang telah dinikahi anak laki-laki atau disebut menantu
- c. Ibu istri atau disebut mertua
- d. Anak dari istri dengan ketentuan istri itu telah digauli.

Empat perempuan yang dilarang dinikahi dengan sebab pertalian semenda tersebut berdasarkan QS an-Nisa ayat 22-23. Adapun wanita-wanita yang diharamkan berdasarkan hubungan semenda (ikatan perkawinan) bertujuan untuk menjaga keberadaan keluarga dari pertentangan, untuk hal-hal yang penting semisal dengan putusnya kekerabatan, buruknya pengertian, tersebarnya kecemburuan antara ibu dan anak perempuannya atau antara bapak dengan anak laki-lakinya, atau antara perempuan dengan saudara perempuan dari ibu, saudara perempuan dari bapak, atau saudara perempuannya yang terkadang mengakibatkan pertentangan-pertentangan antara anggota satu keluarga. Terdapat hikmah lain atas pelarangan pernikahan dengan kerabat-kerabat dekat, yakni menyebabkan kelemahan fisik anak-anaknya.

Penting untuk menjadi perhatian setiap muslim apa yang dianjurkan oleh Rasulullah saw., untuk menikah dengan muslim/muslimah yang tidak terlalu dekat dalam hubungan kekeluargaan. anjuran ini mungkin dimaksudkan untuk memperluas tali silaturahmi. Hikmah lainnya yaitu dilihat dari kacamata medis dalam hal keturunan. Pernikahan merupakan satu perasaan fitri dan naluri yang harus dipenuhi dalam koridor syariat dan agama Allah. Pernikahan antar kerabat dekat bisa memperlemah rangsangan suami-istri, yang terkadang membuat hubungan keduanya menjadi dingin. Apalagi, jika suami-istri dahulunya tumbuh bersama di bawah satu atap. Juga, pernikahan kerabat dekat bisa memicu penyakit keturunan. Islam tidak mengharamkan ataupun melarang pernikahan kerabat dekat antar sepupu, selama kedua belah pihak memang menghendaki perkawinan tersebut, dan tak didapati halangan medis yang

diketahui secara pasti. Terkadang perkawinan antar kerabat dekat memang lebih tepat bagi sepasang suami-istri, dimana kedua belah pihak bisa saling tolong-menolong, dan bersama-sama memikul tanggung jawab rumah tangga.

Perkawinan antar kerabat mempunyai sisi positif juga sisi negatif. Pilihan untuk melangsungkan perkawinan antar kerabat dekat diserahkan sepenuhnya kepada pertimbangan kedua calon suami-istri, ditambah dengan nasihat dokter ahli.

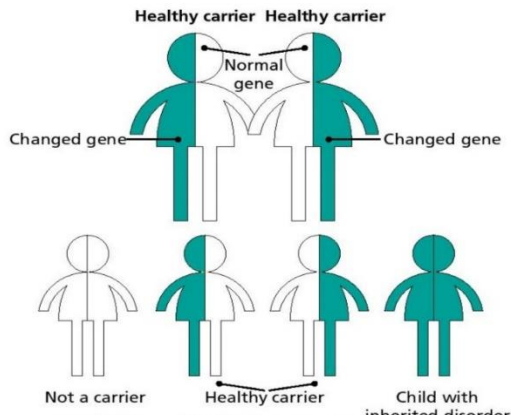
Rasulullah saw. menikahkan putri beliau, Fatimah Az-Zahra dengan sepupu beliau „Ali ibn Thalib. Tidak ada satu hadits pun yang melarang perkawinan antar kerabat dekat. Hanya saja, ada sejumlah riwayat yang dinisbahkan kepada „Umar ibn Khathab ra, yang pernah menyindir keluarga As-Sa“ib yang biasa saling menikahkan anak-anak mereka melalui perjodohan dalam satu keluarga, seperti hadits yang telah disebutkan di atas. Artinya, bahwa keturunan dan keluarga yang dibina akan lemah. Sehingga Umar berpesan agar “Menikahlah dengan orang lain, bukan dari kerabat dekat dan jangan menjadi lemah”..

Uraian di atas, memberi gambaran bahwa pilihan pernikahan kerabat tidak dilarang dengan memperhatikan syarat yang diperbolehkan untuk dinikahi. Namun, Islam sendiri menganjurkan seperti yang diriwayatkan dalam hadis menyampaikan muslim untuk menyambung tali perkawinan dengan keluarga orang lain yang bukan berasal dari satu keturunan, supaya jalinan hubungan sosial dan kemasyarakatan semakin kokoh, dan keturunan yang dihasilkan pun membawa unsur genetik fisik yang baru dan berkualitas. Kita tidak mengingkari keberadaan faktor-faktor genetik yang ikut mempengaruhi kualitas keturunan yaitu dalam variasi genetik yang selanjutnya akan dibahas di tinjauan berikutnya.

C. Tinjauan Genetika terhadap Perkawinan Endogami

Di beberapa penjelasan bab 3 dan bab 4, perkawinan kerabat sangat erat kaitannya dengan pola pewarisan autosomal dominan. Dimana individu yang terlahir dari pasangan heterozigot, mendapat peluang untuk membawa gen pembawa beberapa kelainan genetik pada kromosom autosomal. Proses mewariskan

sifat dalam keturunan juga sudah kami uraikan di Bab 2, yaitu peluang kelainan genetik diturunkan lebih besar dari perkawinan apabila salah satu pasangan membawa gen dominan atau sekedar pembawa gen (heterozigot). Pasangan heterozigot memperoleh peluang mendapat keturunan yang mengambil sifat pembawa dari kedua keturunannya. Ilustrasi dapat dilihat dari gambar.



1Gambar 9.1 ilustrasi Pewarisan gen dari pasangan heterozigot (Sumber: gambar diambil dari :<http://www.geneticalliance.org.uk/>)

Menurut Prof. dr. Sultana MH Faradz, PhD, seorang pakar genetik sebagai Guru Besar genetik medik, fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro menyatakan bahwa perkawinan kerabat dekat antar sepupu memang benar memiliki dampak pada biologis anak. Keturunan yang dilahirkan kelak apabila kedua orang tuanya memiliki gen resesif yang sama maka si anak akan mengalami kelainan atau kecacatan. Tetapi apabila hanya salah satu dari kedua orangtuanya baik ayah atau ibunya yang memiliki gen resesif maka kemungkinan besar anak yang dilahirkan akan dominan atau tidak cacat.. Penurunan sifat pada keturunan penting untuk diperhatikan. Resiko menikah dengan kerabat dekat sepupu menurut dr. Teguh Haryo Sasongko PhD, bahwa pengetahuan tentang genetika terkait perkawinan kerabat dekat saudara sepupu beresiko terhadap keturunannya.. Resikonya yaitu

terkait dengan gen-gen tertentu pada penyakit genetik dengan sifat autosomal resesif.

Dalam teori, bisa diibaratkan jika gen ibu membawa 50% sifat penyakit tertentu, maka jika dia menikah dengan kerabat dekat akan lebih besar kemungkinan anaknya menderita penyakit tersebut karena kemungkinan kerabat dekat memiliki gen pembawa lebih besar dibanding orang yang tidak memiliki riwayat penyakit tersebut di keluarganya.

Setiap manusia membawa gen masing-masing yang berbeda beda, diperoleh dari hasil kombinasi alel-alel pada waktu terjadi pembelahan sel sebelum terjadinya konsepsi. Jika memiliki hubungan keluarga, otomatis gen tersebut akan diturunkan ke keluarganya. Alasan Kenapa sebaiknya dihindari pernikahan dengan kerabat dekat? hal itu dikarenakan untuk mencegah kecacatan akibat dari munculnya yang dinamakan gen resesif yang dimiliki suatu keluarga. Beberapa jenis penyakit diturunkan ke keturunannya, namun dia bersifat resesif, artinya dia tidak muncul dalam bentuk fisik, namun tetap ada didalam gennya. Tidak muncul secara fisik karena tertutupi oleh gen yang sehat dan lebih dominan. Jika sekarang gen resesif bertemu dengan gen resesif, karena mereka satu keluarga, hal itu akan menimbulkan gen resesif tersebut muncul dalam bentuk fisik. Oleh karen itu, tidak disarankan untuk mempunyai keturunan dengan kerabat untuk menghindari hal tersebut. Tentu saja tidak semuanya akan cacat, karena belum tentu orang tersebut membawa gen resesif, sehingga semua keturunannya normal..

Studi terkait tinjauan pernikahan kerabat ini dalam hubungannya ke keturunan atau anak yang membawa kelainan genetik banyak dilakukan. Salah satu diantaranya yang dilakukan oleh Nelanuthala, M et al. 2020, pernikahan kerabat yang juga populer di India, menemukan hasil dari anak yang menderita beberapa gangguan kecacatan perkembangan, 54% merupakan anak dari hasil perkawinan kerabat. Cacat perkembangan mental merupakan grup heterogenus, yang terdapat pada gen tunggal dan kromosom.

Laksono, S.P et al 2011 melakukan studi Persentase Distribusi Penyakit Genetik dan Penyakit Yang Dapat Disebabkan Oleh Faktor genetic di RSUD Serang, memaparkan hasilnya bahwa kelainan genetik murni yang ditemukan di RSUD Serang adalah sindrom Down. Kelainan yang dapat dipengaruhi oleh faktor genetik yang kasusnya banyak ditemukan adalah hipertensi, asma dan schizoprenia. Frekuensi kelainan /penyakit tersebut selama kurun waktu 2007-2010 adalah sebesar 2,6 %, khusus untuk sindrom Down sebesar 0,0056 %.

Manifestasi kelainan kromosom antara lain pertumbuhan terhambat, keterlambatan perkembangan mental, kelainan bentuk muka, cacat tubuh lebih dari satu jenis (misalnya kebocoran katup jantung, bibir sumbing dan retardasi mental), kelainan alat kelamin mempunyai riwayat lahir meninggal atau kematian pada bulan pertama kelahiran (Mochtar, 1997). Selain kelainan kromosom, kelainan genetik dapat disebabkan oleh adanya mutasi gen dominan maupun gen resesif pada autosom maupun pada kromosom seks, seperti Dentigenesis imperfecta, Akondroplasia, albino, bisu tuli, hemofilia, butawarna merah hijau, thalasemia dan penilketonura (PKU). Sedangkan kelainan kromosom dapat berupa kelainan jumlah kromosom (seperti sindrom Down, sindrom Turner atau sindrom Klinefilter), kelainan struktur kromosom (seperti Cri du chat syndrome, sindrom de Groucy) maupun kromosom mosaik.

Sebagian besar penyakit disebabkan oleh faktor lingkungan (non genetik) dan sebagian lain ada yang disebabkan oleh interkasi antara gen dengan lingkungan. Beberapa penyakit yang selain dipengaruhi oleh lingkungan, sebagian kecil bisa dipengaruhi oleh faktor genetik seperti hipertensi primer, asma, schizoprenia, penyakit Parkinson dan sebagainya.

Tentu uraian sebelumnya sudah bisa memberi gambaran yang ditimbulkan dari pernikahan kerabat dengan potensi memiliki penyakit keturunan keluarga. Hal ini tentu bisa menjadi pertimbangan buat pembaca yang sedang merencanakan mencari pasangan hidup berumah tangga.

DAFTAR PUSTAKA

- Azzam, A, A, M dan Hawwas, A.W.S, Fiqh Munakahat Khitbah, Nikah dan Talak, Sinar Grafika Offset, Jakarta, 2011
- Agarwal, S., & Ojha, A. Piebaldism: A brief report and review of the literature Indian Dermatology Online Journal. 2012
- Artadana, I.B.M, Savitri, W.D. Dasar-dasar Genetika Mendel dan Pengembangannya. Graha Ilmu. 2018
- Bachman, John W. Medical genetics. In: Breslow L, ed. Encyclopedia of public health. New York: Macmillan Publishers 2001
- Botstein D and Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for Mendelian disease, future approaches for complex disease. Nature Genetics 33(supplement):228–23. 2003.
- Campbell, Reece, Mitchell. Biologi Edisi kelima. Penerbit Erlangga.2009
- Chial, H. Mendelian genetics: Patterns of inheritance and single-gene. 2008
- Irom BS. Genetic Disorders: A literature Review. Genet Mol Biol Res Vol No: 4 Iss No: 2:30. 2020
- Iza, Nikmatul. Frekuensi Alel, Heterozigositas Dan Migrasi Alel Pada Populasi Etnis Jawa Dan Madura Di Malang Dan Madura, Jawa Timur, Indonesia. Jurnal Ilmiah Sains Vol. 17 No. 1, April 2017
- Koley, S., Salodkar, A., Saoji, V., & Choudhary, S. (2009) Piebaldism and Vitiligo in Two brothers. Iranian Journal Of Dermatology, 2009
- Laksono, S,P, dkk. Persentase Distribusi Penyakit Genetik dan Penyakit Yang Dapat Disebabkan Oleh Faktor Genetik Di RSUD Serang. Majalah kesehatan Pharmamedika. 2011
- Mardani, Hukum Perkawinan Islam di Dunia Islam Modern, Graha Ilmu, Yogyakarta. 2001

- McCarthy, M. I. et al. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics* 9, 367, 2009
- Nelanuthala, M, et al. Having a common ancestor; significance of consanguinity and genetic diseases. *International Journal of Contemporary Pediatrics* Nelanuthala M et al. *Int J Contemp Pediatr*. 2021.
- Nikmah, R. Larangan Perkawinan Satu Suku (Endogami) Di Kota Atambua-Nusa Tenggara Timur. *Jurnal equitable*, 2018
- Oiso, N., Fukai, K., Kawada, A., & Suzuki, T. Piebaldism. *Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01583.x>. 2013.
- Oiso, N., & Kawada, A. 2012. Skin anatomy and physiology research developments in melanocytes. *Melanin: Biosynthesis, Functions and Health Effects*. New York: Nova Science Publisher, Inc. pp. 167–190
- Paaby, A. B dan Rockman, M.V. The many faces of pleiotropy. *Trends Genet*. February ; 29(2): 66–73. doi:10.1016/j.tig.2012.10.010. 2013.
- Reich DE, Schaffner SF, Daly MJ, et al. Human genome sequence variation and the influence of gene history, mutation and recombination. *Nature Genetics* 32: 135–142. 2002
- Riddley, M. *Genom kisah spesies manusia dalam 23 bab*. Gramedia. 2005
- Suryo. *Genetika*. Gadjah Mada University Press. 2013
- Wright, A.F. *Genetic Variation: Polymorphism and mutation*. *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net. 2005

DAFTAR ISTILAH

Allel : gen-gen yang terdapat pada lokus yang berkesesuaian.

Anti kodon: urutan tiga (3) basa yang merupakan komplemen dari kodon. Anti kodon terdapat pada RNA-t, sedangkan kodon terdapat pada RNA-d.

Double helix: Pita ganda benang DNA yang saling komplemen.

Ekspresi gen: Pola gen yang diekspresikan secara berlebihan dan/atau diekspresikan pada orang dengan sifat atau penyakit tertentu. Tanda tangan epigenetik dari ikatan gugus metil.

Genom: Rangkaian lengkap informasi genetik yang dimiliki oleh organisme

Kromosom: benang-benang dalam inti sel yang mampu menyerap warna dan pembawa sifat menurun.

Kromosom homolog: pasangan kromosom yang memiliki gen dan lokus yang sama.

Lokus: letak atau tempat gen dalam kromosom.

Nukleosida: Nukleotida yang kehilangan satu unsur penyusunnya

Nukleotida: Unit terkecil penyusun DNA atau RNA yang tersusun atas molekul gula (deoksiribosa, basa nitrogen dan asam fosfat).

Replikasi: proses penggandaan DNA menjadi dua DNA yang identik.

Sentromer: bagian kromosom yang membagi kromosom menjadi dua lengan.

SNP = Polimorfisme nukleotida tunggal adalah situs dalam genom yang merupakan basis DNA yang berbeda di > 1% dari suatu populasi.

Pola gen yang diekspresikan secara berlebihan dan/atau diekspresikan pada orang dengan sifat atau penyakit tertentu. Tanda tangan epigenetik dari ikatan gugus metil

Transkripsi: proses percetakan RNA oleh benang DNA.

Translasi: proses penerjemahan kodon menjadi asam amino oleh RNAt pada sintesis protein.

INDEKS

A

Alel, 17, 31, 48, 50, 74, 75, 82, 142, 144
Alel ganda, 150
Anemia sel sabit, 151
Aneuploidi, 151
Asma, 151

B

Betina, 150
Bibir sumbing, 151
Biokimia, 152

C

Cacat, 149
Cystic fibrosis, 151

D

Delesi, 150
Diploid, 150
Duplikasi, 150

E

Eksogami, 151
Endogami, 150
Enzim, 152
Etnik, 151

F

F1, 150

F2, 150
Frameshift, 150

G

Gagal berpisah, 150
Gen ganda, 150

H

Haploid, 150
Hipertensi, 151
Hormon, 152

I

Induk, 150
inkompabilitas, 149
Insersi, 150

J

Jantan, 150
Jantung, 151

K

kanker, 151
Kolesterol, 152
Kompatibel, 149
Kromosom Autosomal, 152
Kromosom kelamin, 152

L

LDL, 152

M

Mendel, 150
Metabolisme, 152
Multifaktorial, 150

N

Non disjunction, 150
Nullsomi, 151

O

Obesitas, 151

P

Pedigree, 149
Perkawinan, 151
Perkawinan kerabat, 151
Pleiotropi, 150
Poligen, 150
Poliploidi, 151

R

Ras, 151
Replikasi, 150

S

sindrom, 151
Sindrom down, 151
Sindrom Klinefelter, 151
Sindrom turner, 151
Stres, 152
Suku, 151

T

Tetrasomi, 151
Transkripsi, 150
Translasi, 150
Trisomi, 151



Prof. Dr. Muh. Khalifah Mustami, M.Pd. Guru besar di Bidang Metodologi Penelitian, Unit Kerja Pendidikan Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan, UIN Alauddin Makassar. Keilmuan bidang Biologi diperoleh dari Pendidikan formal S1 Tadris Biologi IAIN Alauddin, S2 Pendidikan Biologi IKIP Malang, dan S3 Pendidikan biologi UN Malang. Kiprahnya dalam penelitian, hasil karya tulis terpublish di jurnal nasional akreditasi dan internasional scopus (ID: 57163863600). Selain aktif mengajar di Pascasarjana untuk program magister dan Doktor, ikut serta dalam kegiatan akademik, organisasi profesi dan non akademik yang membentuk kiprah Putra daerah asal Pinrang, di desa Ladea ini dengan jenjang karir yang membanggakan, kini ia menjabat sebagai Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Alauddin Periode 2019-2023 dan periode 2011-2015.



Dr. Cut Muthiadin, MSi. Lektor kepala di Genetika, Unit Kerja Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Alauddin Makassar. Fokus riset di bidang genetika, buku yang pernah ditulis sebelumnya Genetika dasar dan Pengantar Rekayasa Genetika yang diterbitkan oleh Alauddin Press. Kiprahnya dalam penelitian, hasil karya tulis terpublish di jurnal nasional akreditasi dan internasional scopus (ID:57203523504). Selain mengajar di S1 Biologi, juga aktif dalam kegiatan akademik, berupa seminar Nasional dan Internasional, organisasi profesi Asosiasi Genetikawan Muda Indonesia dan beberapa kegiatan lainnya. Ia juga pernah mengikuti beberapa shortcourse ke luar negeri, Western Sidney University dan Le stadium, Orleans, Paris. Jejak akademik dan non akademik tidak menjadikan Istri dan Ibu dari dua pasang putra dan putri ini untuk lupa mengingat kodrat asli sebagai ibu rumah tangga.