

BAA



RETARDASI MENTAL

Pendekatan Seluler dan Molekuler

PIDATO PENGUKUHAN

Dipresentasikan pada
Upacara Penerimaan Jabatan Guru Besar
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Semarang, 10 Juni 2004

Oleh :
Sultana M. H. Faradz

Yang saya hormati,

Rektor/ Ketua Senat Universitas Diponegoro

Sekretaris Senat Universitas Diponegoro

Para anggota Senat dan Dewan Guru Besar Undip

Para anggota Dewan Penyantun Undip

Para Pejabat Sipil dan Militer

Para Pembantu Rektor

Para Dekan dan Pembantu Dekan

Para Ketua dan Sekretaris Lembaga

Rekan-rekan staf pengajar dari staf administrasi

Rekan-rekan alumni dan mahasiswa

Guru-guru saya dari SD, SMP dan SMA, rekan-rekan dan sahabat serta para tamu undangan

Assalamu alaikum Warahmatullahi wabarakatuh,

Perkenankanlah pertama-tama saya memanjatkan syukur ke hadirat Allah SWT atas segala karuniaNya sehingga saya diberi kesempatan, kemudahan, kesehatan dan kekuatan untuk berdiri di hadapan hadirin yang saya muliakan pada Rapat Senat Terbuka Universitas Diponegoro. Bersama ini pula, saya ingin menyampaikan penghargaan dan terimakasih kepada para hadirin yang telah bersedia menghadiri upacara pengukuhan ini.

Hadirin yang saya muliakan,

Pada kesempatan yang baik ini perkenankanlah saya membahas mengenai masalah *seluler dan molekuler pada retardasi mental*, yang merupakan perluasan bidang ilmu yang saya ampu dan tekuni di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yaitu Sitologi dan Genetika yang merupakan bagian dari ilmu Histologi.

Dalam abad ke-18, bersamaan dengan awal penggunaan *Sitologi* mikroskop cahaya, diungkapkan suatu teori bahwa sel merupakan sebuah bahan dasar yang menyusun tubuh. Dengan ditemukan sel sebagai unsur dasar organisme maka berkembanglah berbagai

Kromosom

cabang ilmu pengetahuan^{1,2}. Tak lama kemudian dikenal Ilmu Sel (Sitologi) yaitu ilmu pengetahuan yang mempelajari struktur dan biologi sebuah sel. Di bidang kajian Histologi (Ilmu Jaringan), bahasan tentang organ tubuh akan diawali dengan bahasan sitologi. Sitologi kemudian bergabung dengan genetika karena pembelahan sel dianggap sebagai pusat fenomena reproduksi. Hukum azas pewarisan Mendel (1866) semula hanya berdasarkan atas bentuk dan sifat yang terlihat saja, dikenal dengan fenotip^{2,3}. Kemudian pada tahun 1888 penyelidikan diarahkan ke dalam isi sel-sel dengan proses pembelahan sel (mitosis dan meiosis) dan lahirlah istilah kromosom yang pada waktu itu jumlahnya masih simpang siur^{2,3,4}.

Sitogenetika

Jumlah kromosom manusia yang benar baru dapat diidentifikasi pada tahun 1956 oleh seorang ilmuwan Indonesia, Joe Hin Tjio, yang pada saat itu sedang belajar di Perancis bersama-sama dengan koleganya Levan^{3,5}. Sejak saat itu diketahui bahwa di dalam sel manusia terdapat inti yang mengandung 46 kromosom. Salah satu cabang ilmu genetika yang menggunakan dasar-dasar sitologi adalah Sitogenetika, yaitu ilmu yang mempelajari tentang kromosom atau bahan genetik pada tingkat seluler.

DNA

Struktur Deoxyribo-Nucleic Acid (DNA) ditemukan oleh James D. Watson dan Francis H Crick pada tahun 1953, yang merupakan awal dari era Biologi Molekuler. DNA merupakan molekul panjang yang mengandung asam nukleat terletak di dalam kromosom^{3,6,7}. Suatu potongan DNA tertentu akan mengkode gen yang akan menyampaikan informasi genetik atau sifat-sifat sel. Dalam tahun 1977 dengan teknik DNA rekombinan dapat diidentifikasi struktur molekul gen-gen^{3,6}. Selanjutnya penyelidikan penyakit genetik diarahkan ke tingkat molekul dan berkembanglah Genetika Molekuler yaitu ilmu yang mempelajari gen atau bahan genetik pada tingkat molekul.

Genetika Molekuler

Pengertian tentang DNA dan replikasinya merupakan dasar penting untuk mendiagnosis penyakit secara molekul. Perkembangan Biologi Molekuler yang ditunjang dengan adanya penemuan teknik-teknik baru untuk identifikasi secara molekul, telah menyebabkan perubahan besar dalam pemahaman tentang dasar-

dasar etiologi dan patogenesis penyakit, dimulai dari berorientasi pada organ (*organ oriented*), kemudian pendekatan seluler (*cellular approach*) dan terakhir Ilmu Kedokteran Molekuler (*molecular medicine*).

Di sejumlah negara maju, Fakultas Kedokteran telah mulai menggunakan pendekatan *molecular medicine* baik dalam pendidikan dokter maupun pengembangan penelitian kedokteran. Hampir sebagian besar kajian ilmu kedokteran bahkan ilmu kesehatan masyarakat telah menggunakan pendekatan molekuler sehingga dikenal sejumlah bidang kajian baru seperti *molecular genetics*, *molecular microbiology*, *molecular epidemiology*, *molecular immunology*, *molecular pharmacology* atau *pharmacogenomic* dsb. Jumlah-jurnal kedokteran baru bermunculan dengan nama jurnal yang menggunakan kata *molecular* seperti *Molecular Endocrinology*, *Molecular Nephrology* dsb.

Sejak tahun 1992 dengan dana proyek Six Universities Development and Rehabilitation ADB-loan (Undip merupakan salah satu universitas yang terlibat dalam proyek ini) telah dirintis pendirian laboratorium Sitogenetika. Kemudian pada tahun 1999 di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro telah berdiri laboratorium Bioteknologi Kedokteran yang telah dimanfaatkan oleh mahasiswa S1, S2 dan S3 untuk penelitian-penelitian genetika molekuler, bahkan penelitian kerja sama dengan luar negeri.

1. Sitogenetika dan genetika molekuler di bidang kedokteran

Sejak ditemukan jumlah kromosom yang benar (46 kromosom), kultur sel limfosit sebagai sarana analisis kromosom mulai diperkenalkan dan beberapa penyakit genetik mulai dapat didiagnosis secara kromosomal dengan mikroskop cahaya. Pemeriksaan sitogenetika berperan untuk mendeteksi kelainan bahan genetik yang diwariskan (herediter) maupun yang terjadi secara spontan yang merupakan mutasi baru (*de novo*) dan kelainan kromosom yang didapat setelah lahir (*acquired*) akibat proses di dalam tubuh atau pengaruh lingkungan misalnya pada penyakit keganasan.

FISH Sitogenetika molekuler atau yang biasa disebut dengan *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) adalah suatu visualisasi dari lokus atau gen atau sekuens DNA pada kromosom tertentu dengan menggunakan teknik biokimia yang dinamis dari hibridisasi "in situ"^{6,7}. Teknik ini sudah dimulai sejak tahun 1960-an dengan hibridisasi DNA *probe* bermuatan radioaktif. Kemudian berkembang menjadi hibridisasi in situ non isotop yang lebih murah dan aman. FISH adalah suatu bentuk hibridisasi in situ pada kromosom, dengan menggunakan *probe* asam nukleat dilabel dengan inkorporasi bahan *fluorophore* yaitu grup bahan kimia yang berpendar ketika dipapar dengan ultra-violet. Hibridisasi dengan *probe* warna pada DNA ini dapat dilakukan secara simultan untuk beberapa macam *probe* dari beberapa lokus pada kromosom. Deteksi warna dilakukan dengan mikroskop fluoresen yang menggunakan filter khusus dan ditayangkan serta direkam dengan perangkat lunak komputer.

HGP Perkembangan yang pesat di bidang genetika molekuler yang spektakuler adalah penelitian di bidang genome manusia yang dimulai tahun 1988 dan dikenal dengan *Human Genome Project* (HGP) yang dilakukan di USA dan negara-negara maju lain, dan proyek tersebut telah berhasil menyelesaikan pemetaan gen manusia pada tahun 2001⁶. Gen-gen yang semula hanya dapat diketahui lokusnya secara kromosomal kemudian dapat diidentifikasi: sekuens nukleotida, produk protein serta fungsinya. Gen merupakan suatu sekuens basa-basa nukleotida DNA yang membawa informasi yang diwariskan dari generasi ke generasi berikutnya dan mengontrol perkembangan tingkah laku seseorang.

Perhatian yang besar pada genom manusia telah memacu penelitian-penelitian klinik yang luas terutama pada *single nucleotide polymorphisms* (SNP) yaitu terdapat substitusi 1 basa (A, C, G atau T) dengan basa lain pada sebuah sekuens DNA atau gen. Perubahan struktur DNA atau yang dikenal dengan mutasi dapat terjadi karena pewarisan maupun secara spontan akibat tekanan lingkungan. Mutasi tidak selalu memberikan perubahan fenotip klinik, walaupun mutasi mempengaruhi kuantitas dan fungsi dari produk gen (protein)⁷. Di dalam satu haploid genom manusia (23 kromosom) didapatkan

30.000-50.000 gen dan di dalam satu kromosom didapatkan 2.000 gen⁶. Besar satu kromosom lebih kurang 85 megabase (Mb)^{6,7}. Mutasi gen biasanya hanya beberapa basa saja bahkan dapat hanya 1 basa. Bila mutasi pada gen-gen terjadi pada bagian yang cukup luas >4Mb (1 Megabase=1000 Kilobase/kb=1000.000 basepair/bp=pasangan basa) maka mutasi dapat diidentifikasi pada tingkat kromosomal (seluler) dengan menggunakan mikroskop cahaya. Bila perubahan itu sangat kecil, hanya beberapa basa saja maka mutasi hanya dapat diidentifikasi secara molekuler. Oleh karena itu kelainan gen tunggal yang diwariskan mengikuti hukum Mendel tidak dapat dilihat dengan mikroskop cahaya (pemeriksaan sitogenetika) karena gen sangat kecil (10-15kb)⁷. Berdasarkan penelitian-penelitian biologi molekuler yang berkembang pesat di negara-negara maju telah ditunjukkan bahwa hampir semua penyakit berbasis pada perubahan struktur asam nukleat (DNA), sehingga dilahirkan konsep baru "Setiap penyakit mempunyai dasar genetik".

Teknik-teknik molekuler yang paling sering digunakan dalam bidang penelitian maupun diagnosis di bidang kedokteran adalah **PCR** *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP). PCR yaitu suatu proses penggandaan atau amplifikasi DNA di dalam laboratorium dengan menggunakan primer yaitu 2 oligonukleotida sintesis yang berlawanan lokasinya (5' dan 3') pada masing-masing pasangan lembar tunggal DNA (*single stranded DNA*) dan dikatalisasi dengan enzim *DNA polymerase*⁷. Suatu sekuens DNA tertentu baik itu sekuens dari fungsional gen dalam tubuh manusia, maupun suatu polimorfisme DNA pada kromosom tertentu atau bahkan sekuens DNA dari bakteri tertentu dapat diidentifikasi keberadaan bakteri tersebut di dalam tubuh manusia dengan melakukan penggandaan panjang sekuens rantai DNA tersebut. Polimorfisme pada sekuens DNA manusia dapat dideteksi dengan RFLP yaitu dengan memotong DNA dengan enzim restriksi **RFLP** yang mempunyai *recognition site* tertentu. Polimorfisme pada DNA berguna untuk menentukan lokus dari gen, untuk mencari faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya penyakit dan bahkan berguna dalam bidang Kedokteran Kehakiman misalnya pada *paternity test* (tes untuk

menentukan keayahhan). Variasi fragmen restriksi yang dihasilkan dapat terjadi secara netral (alami dan tidak patologis) atau akibat mutasi noktah dan insersi / delesi

Dengan perkembangan teknik-teknik baru ini, aplikasi sitogenetika dan genetika molekuler dalam bidang kedokteran klinik menjadi semakin luas. Dalam bidang Hematologi, deteksi kromosom Philadelphia yang merupakan indikator diagnosis dan prognosis pada leukemia, dapat diperiksa secara kromosomal maupun molekuler. Analisis DNA dapat digunakan untuk konfirmasi diagnosis dan untuk merprediksi kemungkinan munculnya penyakit dikemudian hari pada anggota keluarga/ keturunannya yang masih tampak sehat misalnya pada ambiguos genitalia (*Congenital Adrenal Hyperplasia*, *Androgen Insensitivity Syndrome*), penyakit diabetes mellitus, kanker payudara dan usus besar serta beberapa penyakit neurodegeneratif (antara lain penyakit Alzheimer). Diagnosis yang tepat pada penyakit infeksi akhir-akhir ini dapat dipermudah dengan identifikasi cepat mikroorganisme secara molekuler misalnya pada virus hepatitis, *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis* dan virus HIV dan sebagainya. Beberapa faktor risiko timbulnya penyakit dan kerentanan terhadap penyakit tertentu juga sudah dapat diprediksi secara molekuler misalnya penyempitan pembuluh darah koroner akibat salah satu faktor risiko hiperhomosisteinemia. Mutasi gen *Methyl Tetra Hydro Folate Reductase* (MTHFR) dikaitkan dengan gangguan metabolisme asam folat yang dapat menyebabkan kelebihan homosistein dalam darah.

2. Retardasi Mental

Retardasi mental

Retardasi mental adalah gangguan yang secara klinik dan etiologik sangat heterogen. Dahulu retardasi mental diklasifikasikan sesuai dengan derajat berat-ringannya kegagalan kognitif yang berdasarkan skor dari tes IQ yaitu ringan (50-69), sedang (40-49), berat (20-39), sangat berat (<20)⁸. Identifikasi retardasi mental hanya berdasarkan IQ ternyata dapat memberikan kesalahan diagnosis karena tes ini hanya berdasarkan suatu alat saja sehingga ada bias secara sosial dan budaya.

Pada tahun 1992, *American Association on Mental Retardation* (AAMR) mengganti kategorisasi ini menjadi lebih kearah fungsi alami⁹. Pada definisi baru ini, retardasi mental adalah keterbatasan yang substansial dari fungsi yang ada, yaitu kesulitan belajar dan keterampilan hidup sehari-hari. Karakteristik retardasi mental disini adalah fungsi intelektual dibawah rata-rata ($IQ < 70-75$) yang disertai dua atau lebih keterbatasan dalam keterampilan penyesuaian (*adaptive skill*) seperti komunikasi, merawat diri, kehidupan di rumah, kecakapan sosial, kecakapan memanfaatkan sumber yang ada di masyarakat, mengatur diri, kecakapan akademik, bekerja, berekreasi, kesehatan dan keselamatan.

Istilah retardasi mental pada anak-anak akhir-akhir ini di beberapa pusat pelayanan kesehatan di negara-negara lain telah diganti dengan istilah "anak-anak dengan gangguan perkembangan" (*children with developmental disability*) atau anak-anak dengan kebutuhan khusus (*children with special needs*)⁸. Karena istilah retardasi mental dianggap sebagai suatu pelecehan atau diskriminasi terhadap anak-anak. Dengan demikian istilah "cacat" yang biasa digunakan di Indonesia seperti pada singkatan YPAC (Yayasan Pembinaan Anak Cacat) mungkin perlu dipertimbangkan kembali. Menurut Beirne-Smith (1994) istilah gangguan perkembangan adalah suatu gangguan kronik berat pada seseorang yang menyebabkan kelainan fisik dan mental dan mengakibatkan keterbatasan fungsi dalam perawatan diri, belajar dan penyampaian bahasa⁸. Accardo dan Whitman (1996) mendefinisikan gangguan perkembangan sebagai kondisi *static encephalopathy* (kerusakan otak akibat kekurangan O_2) atau trauma pada otak yang mengakibatkan kerusakan yang serius atau keterbatasan satu atau lebih fungsi tubuh yang dikontrol oleh otak.¹⁰ Awitan gangguan perkembangan harus pada masa pertumbuhan yaitu dari sejak lahir sampai umur 12 tahun.

Penyebab retardasi mental sangat kompleks, dapat disebabkan akibat kejadian sebelum kehamilan, selama kehamilan dan saat melahirkan atau masa perinatal antara lain karena kelainan biokimiawi, kelainan genetik (pada level kromosom maupun gen), gangguan psikiatrik, pengaruh dari lingkungan dan pada sebagian kasus tidak

**Gangguan
Perkembangan**

**Penyebab
retardasi
mental**

diketahui penyebabnya.^{6,8} Pengaruh lingkungan dianggap sebagai penyebab retardasi mental non-genetik yaitu antara lain karena pengaruh obat-obatan atau keracunan, trauma perinatal dan infeksi dalam kandungan (kongenital) yang dapat menyebabkan pertumbuhan janin dalam kandungan terhambat (*intra uterine growth retardation*). Dahulu penyebab utama infeksi kongenital adalah sifilis tetapi sekarang bergeser ke infeksi toxoplasma, rubella, cytomegalovirus (CMV) dan herpes yang biasa disingkat dengan TORCH, mungkin pada masa yang akan datang akan menyusul infeksi HIV-AIDS. Infeksi-infeksi ini dapat menyebabkan cacat dan retardasi mental pada janin terutama bila terjadi pada trimester pertama kehamilan^{6,11}.

Sindrom Prader Willi

Penyakit retardasi mental genetik yang terkenal antara lain sindrom Prader-Willi, sindrom Angelman, sindrom Down dan sindrom fragile X. Sindrom-sindrom ini pada mulanya hanya dapat diidentifikasi secara seluler, tetapi akhir-akhir ini dapat diidentifikasi secara molekuler. Secara seluler sindrom Prader-Willi dan Angelman mempunyai kelainan yang sama yaitu delesi pada lengan panjang kromosom 15 (15q1.1-3), setelah diternukan diagnosis molekuler ternyata delesi pada sindrom Prader-Willi berasal dari ayah (paternal) sedang pada sindrom Angelman delesi berasal dari ibu (maternal)^{3,6}. Diagnosis molekuler inilah yang menjelaskan mengapa kedua sindrom ini mempunyai gejala klinis yang berbeda.

Sindrom Down dan sindrom fragile X akan dibahas lebih lanjut dalam tulisan ini karena sindrom Down merupakan penyebab genetik utama retardasi mental, dan sindrom fragile X merupakan penyebab genetik ke dua retardasi mental dan sebagai penyebab utama retardasi mental yang diwariskan.

3. Sindrom Down

3.1 Gejala klinis dan angka kejadian sindrom Down

Sindrom Down

Penyakit Sindrom Down sudah diketahui sejak tahun 1866 oleh Dr. Langdon Down dari Inggris, tetapi baru pada awal tahun enam puluhan ditemukan diagnosis secara pasti yaitu dengan

pemeriksaan kromosom⁶. Dahulu penyakit ini diberi nama Mongoloid atau Mongolism karena penderita penyakit ini mempunyai gejala klinik yang khas yaitu wajah seperti bangsa Mongol dengan mata yang sipit membujur keatas. Tetapi setelah diketahui bahwa penyakit ini terdapat pada seluruh bangsa di dunia, dan sekitar 30 tahun yang lalu pemerintah Republik Mongolia mengajukan keberatan kepada Badan Kesehatan Dunia (WHO) yang menganggap nama tersebut kurang etis, maka WHO menganjurkan untuk mengganti nama tersebut dengan sindrom Down⁶.

Secara garis besar penderita ini dengan mudah dapat dilihat yaitu wajah yang khas dengan mata sipit yang membujur keatas, jarak kedua mata yang berjauhan dengan jembatan hidung yang rata, hidung yang kecil, mulut kecil dengan lidah yang besar sehingga cenderung dijulurkan dan telinga letak rendah. Tangan dengan telapak yang pendek dan mempunyai rajah telapak tangan yang melintang lurus (horizontal/ tidak membentuk huruf M), jari pendek-pendek, jari ke 5 sangat pendek hanya mempunyai 2 ruas dan cenderung melengkung (*clinodactily*). Tubuh umumnya pendek dan cenderung gemuk. Gejala yang merupakan keluhan utama dari orang tua adalah retardasi mental atau keterbelakangan mental (disebut juga tuna grahita), dengan IQ antara 50-70.^{6,11,12}

Angka kejadian sindrom Down rata-rata di seluruh dunia adalah 1 per 700 kelahiran. Kejadian ini akan bertambah tinggi dengan bertambah usia ibu hamil. Pada wanita muda (<25 tahun) insidennya sangat rendah, tetapi mungkin meningkat pada wanita yang sangat muda (<15 tahun). Risiko melahirkan bayi sindrom Down akan meningkat pada wanita berusia >30 tahun dan meningkat tajam pada usia >40 tahun^{6,11,12}. Sekitar 60% janin sindrom Down cenderung akan gugur dan 20% akan lahir mati^{6,11,12}.

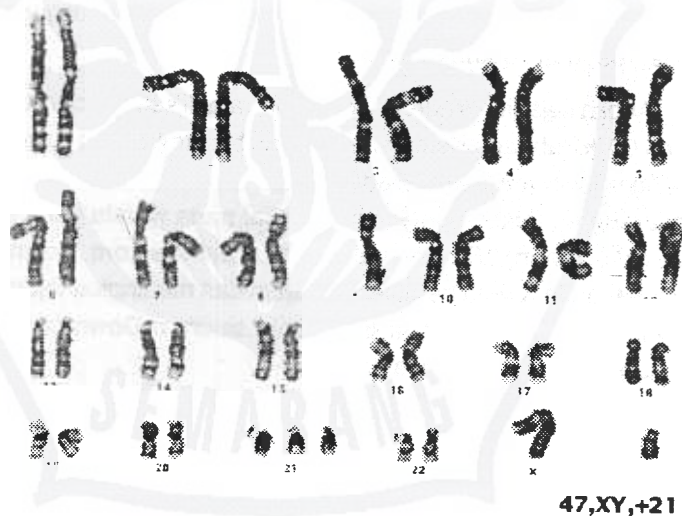
3.2 Deteksi sindrom Down, dari tingkat seluler ke molekuler

3.2.1 Temuan Seluler

Penderita sindrom ini mempunyai jumlah kromosom 47 dengan kelebihan kromosom pada kromosom 21 sehingga jumlah kromosom

Temuan seluler

21 menjadi 3, dan karena itu nama lain sindrom Down adalah trisomi 21. Kelebihan satu salinan kromosom 21 di dalam genom dapat berupa: kromosom bebas (trisomi 21 murni), bagian dari fusi translokasi *Robertsonian* (fusi kromosom 21 dengan kromosom akrosentrik lain), ataupun dalam jumlah yang sedikit: sebagai bagian dari translokasi resiprokal (timbang balik dengan kromosom lain). Kelebihan kromosom 21 bebas ini dapat dalam bentuk murni yaitu dalam seluruh metafase atau bentuk mosaik yaitu dalam satu individu terdapat campuran 2 macam sel dengan ekstra kromosom 21 (47 kromosom) dan sel normal dengan 46 kromosom.^{6,11,12,13} Jadi secara sitogenetik terdapat 3 jenis kasus Sindrom Down yaitu trisomi 21 murni, mosaik dan translokasi. Sindrom Down yang paling banyak ditemukan adalah 95% trisomi 21, sedangkan jenis sindrom Down yang lain adalah 2-4% mosaik, 2-5% translokasi *robertsonian* dan <1% translokasi resiprokal^{6,11}. Pada pemeriksaan klinik, tidak ada perbedaan antara penderita Sindrom Down dengan trisomi 21 dan penderita Sindrom Down dengan translokasi.



Gambar 1. Kariotip laki-laki penderita sindrom Down trisomi 21 yang mempunyai 3 kromosom 21 (Faradz SMH,1996)

Pada bayi baru lahir, dokter akan menduga sindrom Down karena gambaran wajah yang khas dan tubuh yang sangat lentur. Untuk memastikan diagnosis dan mengetahui jenis sindrom Down, serta kemungkinan pewarisan maka perlu dilakukan pemeriksaan analisis kromosom dari sel darah penderita.

3.2.2 Temuan Molekuler

Kromosom 21 merupakan kromosom yang pertamakali DNA-nya dapat di sekuens. Pada analisis molekuler, DNA kromosom 21 menunjukkan kromosom yang mempunyai sedikit gen-gen, hal ini yang merupakan salah satu alasan mengapa trisomi 21 dapat bertahan hidup⁶. Lokasi gen yang berhubungan dengan gejala klinik sindrom Down diduga pada 21q22.3 lebih kurang 5Mb di antara 21S58-52^{6,14}.

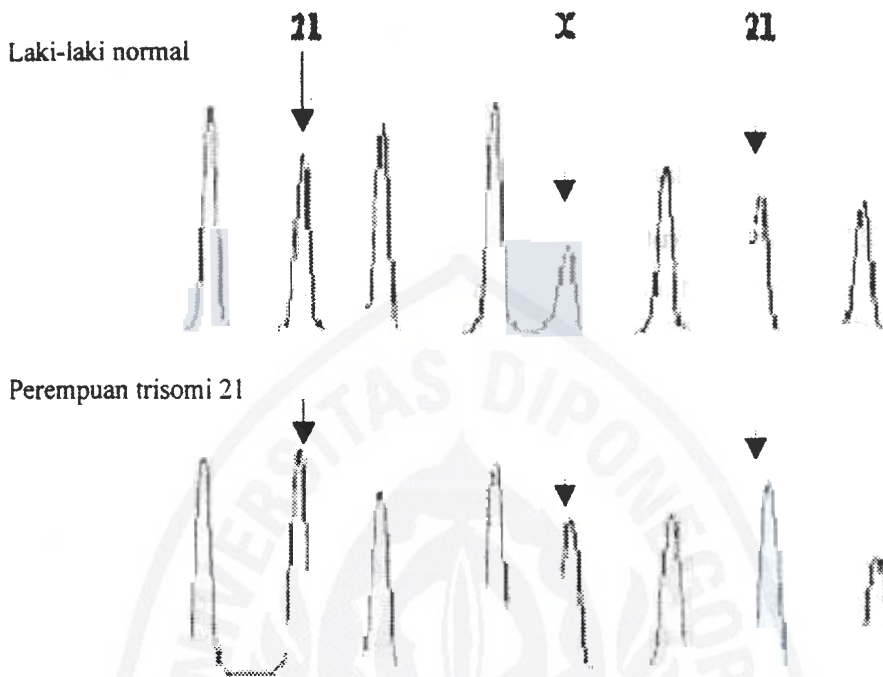
Temuan molekuler

Sejak ditemukan lokus gen yang berhubungan dengan sindrom Down, di beberapa pusat kesehatan dinegara-negara telah berkembang, untuk deteksi sindrom Down pada janin dalam kandungan menggunakan analisis DNA. Karena dengan analisis DNA (PCR) didapat hasil lebih cepat, tidak memerlukan penanaman sel (kultur) seperti pada analisis kromosom. Pada *polyacrylamide gel electrophoresis* produk PCR dari lokus gen penderita sindrom Down akan ditemukan 3 pita (*band*), sedang pada individu normal hanya ditemukan 2 pita. Di laboratorium molekuler yang telah maju produk PCR tidak lagi dianalisis dengan gel *electrophoresis* tetapi fragmen-fragmen DNA dianalisis pada mesin *automated sequencer* (ABI 3100), sehingga didapat hasil lebih tepat dan akan diperoleh dalam tempo 24 jam berupa grafik dari penderita sindrom Down yang menunjukkan puncak grafik yang lebih tinggi bila dibanding individu normal¹⁵.

3.3. Penyebab sindrom Down

Kelebihan kromosom 21 pada sindrom Down "trisomi 21 murni" diduga terjadi akibat *non-disjunction* yaitu proses dua buah kromosom pada pembelahan sel gamet (meiosis), yang secara normal mengalami segregasi menuju kutub yang berlawanan (mengalami pembelahan yang ekuwal), tetapi menjadi abnormal pergi bersamaan menuju kutub yang sama^{7,13,16}. Gangguan pembelahan pada sel

Penyebab Sindrom Down



Gambar 2. Analisis fragmen DNA dari alel/lokus sindrom Down dengan metode PCR Multiplex Ligation dependent Probe Amplification (MLPA). Puncak grafik untuk kromosom 21 trisomi (bawah) tampak lebih tinggi dari puncak grafik kromosom 21 normal (atas). Demikian juga puncak grafik untuk kromosom X pada wanita (bawah) yang mempunyai 2 kromosom X lebih tinggi dibanding pada laki-laki (atas) yang mempunyai 1 kromosom X (Smits A, 2003).

gamet (meiosis) yang menyebabkan *non-disjunction* ini berhubungan dengan usia ibu saat pembuahan (konsepsi) dan akan menghasilkan pembentukan gamet-gamet dengan jumlah kromosom *aneuploid* (jumlah tidak normal). Kromosom anak berasal dari bapak dan ibu yaitu masing-masing separuh (23 kromosom) dari jumlah kromosom normal. Karena ada gangguan pembelahan sel telur ibu, penderita sindrom Down yang mempunyai jumlah kromosom 47 diduga mendapat jumlah kromosom 23 dari ayah dan 24 dari ibu.

Ada beberapa hipotesis yang berusaha untuk menjelaskan penyebab dari efek usia ibu ini. Pada tahun 1990, Epstein¹⁷ mempostulasikan beberapa penyebab kelebihan kromosom 21/*non-disjunction* ini, yaitu

1. Penuaan sel telur wanita (*aging of ova*), bahwa ada pengaruh intrinsik maupun ekstrinsik (lingkungan) dalam sel induk, yang menyebabkan pembelahan selama fase meiosis menjadi *non-disjunction* disebabkan oleh faktor-faktor: terputusnya benang-benang spindel atau komponen-komponennya, atau kegagalan dalam pemisahan nukleolus.^{6,17} Sel telur wanita telah dibentuk pada saat masih dalam kandungan yang akan dimatangkan satu per satu setiap bulan pada saat wanita tersebut akil balik (mengalami siklus menstruasi). Oleh karena itu pada saat wanita menjadi tua kondisi sel telur tersebut kadang-kadang menjadi kurang baik dan pada waktu dibuahi oleh spermatozoa dari laki-laki, sel benih ini mengalami pembelahan yang salah.
2. Keterlambatan pembuahan (*delayed fertilization*), bahwa akibat penurunan frekuensi bersenggama pada pasangan tua dan mungkin juga pada ibu-ibu yang sangat muda telah meningkatkan kejadian keterlambatan pembuahan dimana saat itu terjadi penuaan ovum pada meiosis II setelah ovulasi¹⁷.
3. Penuaan sel spermatozoa laki-laki (*aging of sperm*), bahwa pematangan sperma dalam alat reproduksi pria, yang berhubungan dengan bersenggama *infrekuen*, berperan dalam efek ekstra kromosom 21 yang berasal dari ayah¹⁷.

Penyebab kelebihan kromosom 21 karena pewarisan adalah bila ibu atau ayah mempunyai dua buah kromosom 21 tetapi terletak tidak pada tempat yang sebenarnya, misalnya salah satu kromosom 21 tersebut menempel pada kromosom lain (translokasi) sehingga pada waktu pembelahan sel benih kromosom 21 tersebut tidak selalu berada pada masing-masing sel belahan. Pada kasus-kasus translokasi robertsonian pada grup-D (kromosom 13,14, dan 15), kira-

kira 40% diturunkan dari salah satu orang-tua (ayah atau ibu) yang memiliki kariotipe translokasi seimbang 45,-D,-21,+ translokasi *robertsonian* (D;21)⁶. Individu dengan translokasi *robertsonian* grup-G (kromosom 21 dan 22), hanya kira-kira 7% yang mempunyai pasangan orang tua sebagai pewaris, dan biasanya ibu adalah sebagai pembawa⁶.

Trisomi 21 mosaik (47,+21/46) dapat dihasilkan dari proses meiosis ataupun mitosis¹⁵. Proses *non-disjunction* terjadi selama permulaan embriogenesis untuk menghasilkan populasi sel 47,+21 maupun populasi sel 45,-21, dengan dugaan sel-sel monosomik hilang selama perkembangan embrionik dan fetal¹¹. Individu dengan mosaik, seringkali tidak mempunyai gejala klinik yang menonjol bila dibandingkan dengan penderita sindrom Down dengan trisomi 21.^{6,17,18}



Gambar 3. Kariotip wanita sindrom Down translokasi kromosom 14 dengan 21. Ada 3 kromosom 21 yaitu satu kromosom 21 berikatan dengan kromosom 14 (yang dilingkari) dan sepasang kromosom 21. (Selikowitz M, 1991)

3. 4. Sindrom Down di Kotamadia Semarang

Sindrom Down di Semarang

Pada penelitian tahun 1994, dari 340 siswa SLB (laki-laki dan perempuan) di Semarang didapatkan 42 kasus sindrom Down (12,3%), yang pada penghitungan secara keseluruhan jumlah sindrom Down laki-laki dan perempuan menunjukkan jumlah yang sama¹⁹. Selanjutnya pada penelitian siswa SLB-C di Kotamadia Semarang pada tahun 2000 menunjukkan frekuensi penderita sindrom Down 14% (32/235) dengan distribusi jenis kelamin yang sama antara laki-laki dan perempuan²⁰. Pada penelitian yang masih berjalan (tahun 2004) di satu institusi rehabilitasi anak tuna grahita di Temanggung ditemukan frekwensi sindrom Down 14 dari 76 perempuan dan 9 dari 118 laki-laki yang memberikan total frekwensi 12% (23/194)²¹. Sindrom Down yang ditemukan pada penelitian ini menunjukkan angka yang hampir mirip dengan angka yang pernah dilaporkan oleh peneliti lain pada bangsa Kaukasia, tetapi pada penelitian lain jumlah penderita laki-laki lebih banyak daripada penderita perempuan^{6,17}. Kasus aberasi kromosom yang lain juga menunjukkan angka yang hampir sesuai dengan kepustakaan^{6,11}.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan fisik dan sitogenetik di 4 SLB-C (penderita retardasi mental mampu didik) di Kotamadia Semarang (1994).

SLB	Murid			Jumlah sindrom Down (12,3%)		Jumlah positif Fragile X (3,1%)
	Jumlah	L	P	L	P	L
Y	93	43	50	1	5	2
DB	49	29	20	2	3	2
W	156	89	67	13	11	-
P	42	26	16	5	2	-
Total	340	187	153	21	21	4

L : laki-laki, P: perempuan.

Angka kejadian sindrom Down meningkat tajam pada wanita yang melahirkan anak setelah berusia 35 tahun keatas^{6,12}. Pada

penelitian tahun 2000 di SLB-C Kotamadia Semarang dari 55 kasus sindrom Down menunjukkan hampir 70% kasus dilahirkan oleh ibu usia >31 tahun dengan kasus terbanyak dilahirkan oleh ibu berusia antara 36-40 tahun²². Namun demikian ada sejumlah kecil (3,6%) penderita sindrom Down yang dilahirkan oleh ibu usia muda antara 15-20 tahun dan 12,7% oleh ibu usia 21-25 tahun. Hal ini perlu dipertimbangkan faktor-faktor lain yang menyebabkan kerusakan sel pada meiosis I seperti: ketidakseimbangan hormonal pada saat hamil, infeksi intra uterin dan sindrom Down yang diwariskan dari orang tua^{6,17}.

3.5. Risiko pewarisan dan usaha pencegahan

Pewarisan & Pencegahan

Sindrom Down adalah termasuk golongan penyakit genetik yang hampir selalu tidak diwariskan, jadi umumnya bukan merupakan penyakit keturunan tetapi mutasi baru yang berhubungan dengan usia ibu. Dari semua kasus sindrom Down, lebih kurang hanya 5 % akibat pewarisan dari orang tua yaitu sindrom Down jenis translokasi dan biasanya jenis ini tidak berhubungan dengan usia ibu¹⁷. Pada lebih dari 90% kasus-kasus sindrom Down yang diturunkan (jenis translokasi), ibu merupakan pembawa sifat. Ayah atau ibu pembawa kromosom translokasi menunjukkan fenotip yang selalu normal tetapi 50% dari anak atau bahkan dapat mencapai 100% akan menderita sindrom Down tergantung bentuk kelainan tempat dari kromosom translokasi tersebut.

Risiko rekurensi sindrom Down trisomi dalam kehamilan adalah 0,5%¹¹. Bila translokasi *robertsonian* yang menyebabkan sindrom Down diturunkan pada generasi berikut, maka risiko pada keturunan bergantung jenis kelamin orang tua, bila diwariskan dari ibu risiko jauh lebih besar yaitu berkisar antara 10-15%, dibanding bila diwariskan dari ayah yang hanya sebesar 1-2%, mungkin hal ini terjadi karena laki-laki memproduksi spermatozoa dalam jumlah yang besar, dan spermatozoa yang abnormal mempunyai sedikit kesempatan dalam membuahi ovum bila dibandingkan dengan spermatozoa normal^{6,11,15}. Risiko terulang kembali trisomi mosaik pada anak berikut bergantung pada jumlah sel-sel trisomi yang ditemukan pada orang

tuanya¹¹. Apabila ditemukan hanya sebuah sel trisomi, maka frekuensi untuk terjadi sindrom Down dengan mosaik adalah 4,3%^{6,11}.

Di negara-negara maju pemeriksaan kromosom rutin dilakukan sebelum bayi lahir yang disebut diagnosis prenatal. Bila seorang ibu umur > 35 tahun atau dicurigai akan melahirkan bayi dengan sindrom Down dilakukan pengambilan cairan ketuban atau sedikit bagian dari plasenta pada minggu ke 8-15 kehamilan. Sel-sel pada jaringan tersebut kemudian ditumbuhkan kemudian kromosom diperiksa dengan mikroskop cahaya. Belakangan ini mulai diterapkan pemeriksaan prenatal yang tidak dengan tindakan (non-invasif) yaitu dengan pemeriksaan ultrasonografi (USG), serum darah tertentu dan hormon ibu hamil yaitu Alfafetoprotein (AFP), *Human Chorionic Gonadotropin* (HCG) dan estriol (UE3)⁶. Pemeriksaan ini dapat dipakai untuk menduga bayi sindrom Down di dalam kandungan yaitu AFP dan UE3 akan menurun dan HCG akan meninggi pada ibu hamil 15-16 minggu dengan janin sindrom Down.

**Diagnosis
prenatal**

Analisis DNA tidak dapat membedakan sindrom Down trisomi murni dan translokasi serta aberasi kromosom yang lain. Oleh karena itu analisis DNA lebih dianjurkan pada diagnosis prenatal dimana lebih mempertimbangkan kecepatan waktu terutama bila ada kelainan janin dan akan segera dilakukan pengakhiran kehamilan.

Pada diagnosis prenatal, amplifikasi DNA (PCR) dapat dilakukan sekaligus untuk beberapa lokus pada beberapa kromosom yang paling sering mengalami aberasi yaitu kromosom 21, 13, 18, X dan Y dengan metode *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA)¹⁵. Dengan cara ini maka dalam tempo 24 jam didapatkan hasil untuk skrining trisomi 21, 13, 18, X dan Y. Berdasar uraian diatas dapat diambil kesimpulan bahwa teknik-teknik molekuler telah meningkatkan metode diagnosis dengan lebih cepat dan akurat.

4. Sindrom Fragile X

4.1 Gejala klinis dan angka kejadian sindrom fragile X

Penyakit ini secara klinis sudah dilaporkan sejak tahun 1943 (dikenal dengan *Martin & Bell syndrome*), sedangkan gambaran

**Sindrom
fragile X**

kromosom X yang nampak rapuh baru diidentifikasi dalam tahun 1969²³. Pada tahun 1977 ditemukan bahan media untuk menampilkan kerapuhan kromosom X²⁴ dan pada tahun 1991 secara molekuler gen penyebab sindrom ini berhasil diidentifikasi oleh Verkerk dkk²⁵.

Penderita sindrom fragile X laki-laki menunjukkan gejala klinik selain retardasi mental adalah testis membesar, telinga menggantung dan menonjol, dagu dan jidat memanjang serta gejala psikoneurologik seperti mata juling dan hiperaktif. Penampilan klinik lain adalah menolak kontak mata, pemalu, kegagalan pendengaran, kekurangan perhatian (Attention Deficit Hyperactivity Disorders), ketidakmampuan belajar, problem bahasa dan bicara. Sekitar 30% dari penderita sindrom ini menunjukkan gejala autisme²³.

Autisme

Autisme adalah penyakit neuropsikiatrik yang muncul dalam waktu 3 tahun pertama kehidupan anak, ditandai oleh gangguan sosial dan komunikasi timbal balik, disertai dengan keterbatasan pola tingkah laku atau pengulangan tingkah laku dan perhatian. Penderita autisme tidak selalu retardasi mental, namun karena anak hidup di alam sendiri, seperti tidak mendengar dan tidak ada perhatian terhadap lingkungan memberikan kesan seperti retardasi mental. Dalam dekade terakhir ini, jumlah penderita autisme meningkat. Penyebab autisme sangat kompleks, mungkin faktor genetik; pengaruh lingkungan antara lain penyakit infeksi dan bahan-bahan yang mencemar dalam kandungan; keracunan logam berat dan multifaktorial yang merupakan kombinasi genetik dan lingkungan²⁶. Pengaruh lingkungan seperti keracunan logam berat telah menimbulkan perdebatan karena beberapa laporan yang mengatakan meningkatnya penderita autisme pada anak-anak yang mendapat imunisasi measles, mumps dan rubella (MMR) dengan bahan pelarut yang mengandung logam berat²⁷. Berdasarkan studi pada keluarga yang mempunyai 2 anak atau lebih menderita autisme, studi pada anak kembar, membuktikan bahwa faktor genetik berperan pada etiologi autisme. Penderita autisme sangat heterogen dengan fenotip yang sangat bervariasi, mungkin fenotip yang sama disebabkan oleh gen yang berbeda dan sebaliknya, bahkan mungkin melibatkan beberapa kombinasi gen-gen. Tampaknya ada

gen-gen rentan yang menimbulkan autisme sehingga pemetaan lingkungan yang sama tidak selalu menimbulkan autisme pada individu yang berbeda. Regio kromosom yang paling sering berhubungan dengan penyebab autisme adalah kromosom 7, 15 dan X²⁸. Lebih kurang 20 % dari kasus-kasus autisme disebabkan oleh faktor genetik. Penyakit genetik yang paling sering dihubungkan dengan autisme adalah tuberous sclerosis dan sindrom fragile X. Di dalam klinik, keterlambatan perkembangan, gambaran autistik dan kesulitan bicara dan berbahasa ditemukan pada seorang anak dengan premutasi atau pembawa sifat sindrom fragile-X. Retardasi mental merupakan tampilan menyolok pada fragile-X dengan mutasi penuh.

Sindrom fragile X merupakan penyakit yang diwariskan secara *X-linked* (X terangkai) yaitu melalui kromosom X. Pola penurunan tidak umum yaitu tidak seperti ciri-ciri penyakit dengan pewarisan *X-linked* yang lain, pada sindrom ini laki-laki dan perempuan dapat menjadi penderita maupun pembawa sifat (*carrier*). Pada penyakit genetik dengan pewarisan *X-linked* pewarisan melalui jalur ibu (perempuan) semestinya perempuan hanya sebagai pembawa sifat, tidak menunjukkan gejala penyakit dan laki-laki yang menerima pewarisan gen mutasi selalu akan menunjukkan gejala klinik. Pada sindrom fragile X, kira-kira sepertiga wanita pembawa sifat dapat menunjukkan gejala retardasi mental walaupun dalam tingkatan yang lebih ringan atau bahkan hanya menunjukkan gejala kesulitan belajar²⁹. Pada kasus demikian kadang-kadang secara sitogenetika tidak ditemukan gambaran kromosom X yang rapuh. Laki-laki dapat menjadi pembawa sifat yang disebut *normal transmitting male* (NTM). Lelaki ini biasanya tidak menunjukkan kelainan klinik tetapi dapat mewariskan penyakit ini pada semua anak perempuan yang normal IQ tetapi mempunyai kecenderungan tinggi untuk menurunkan anak laki-laki dengan retardasi mental²⁹.

Beberapa kepustakaan menyatakan bahwa prevalensi sindrom fragile X pada bangsa Kaukasia bervariasi antara 0,4 per 1000 sampai 0,8 per 1000 pada laki-laki dan 0,2 per 1000 sampai 0,6/1000 pada perempuan²². Prevalensi sindrom fragile X pada bangsa Kaukasia bervariasi antara 0,08% (1/1250) - 0,025% (1/4000) dari tahun ke

tahun, perubahan besar terutama sejak ditemukan diagnosis molekuler yang dapat diterapkan pada janin dalam kandungan trimester I (diagnosis prenatal)³⁰.

Pada tahun 1997, dalam skrining fragile X terhadap anak-anak dengan kesulitan belajar di Inggris telah ditemukan 5 mutasi penuh di antara 1013 anak laki-laki dengan perkiraan prevalensi sebesar 1 per 4995 dalam populasi tersebut³¹. Prevalensi akan meninggi pada masyarakat tertutup tertentu akibat tingginya perkawinan antar-keluarga dalam lingkungan sendiri. Contoh, di Quebec (Canada) pada tahun 1995 skrining terhadap >10.000 wanita Quebec yang dilakukan secara acak menunjukkan prevalensi fragile X premutasi yang cukup tinggi yaitu 1 per 250 wanita³².

4.2 Deteksi sindrom fragile X dari tingkat seluler ke molekuler

4.2.1 Temuan Seluler

Temuan seluler

Berdasarkan deteksi seluler (sitogenetik) penyakit ini ditandai oleh kerapuhan (*fragile*) yang tampak seperti patahan di ujung akhir lengan panjang kromosom X pada regio q27.3, oleh karena itu disebut sindrom fragile X^{6,23}. Analisis dilakukan dengan pengecatan Giemsa dan Giemsa trypsin *banding* pada penghitungan 20-50 sel tergantung jumlah *fragile site* yang ditemukan. Jumlah kromosom Xq yang rapuh antara 2-40% dari total metafase yang dianalisis³³.

Gen sindrom fragile X disebut gen *Fragile X Mental Retardation-1 (FMR1)*. Sejak ditemukan antibodi yang melawan protein produk gen *FMR1 (Fragile X Mental Retardation Protein = FMRP)* pada tahun 1995, maka dapat dilakukan diagnosis sindrom fragile X dengan tes *immunocytochemistry*³⁴. Pada tes ini FMRP akan berada pada sitoplasma sel normal (sel bukan penderita sindrom fragile X) yang memberikan warna merah-coklat, sedang pada penderita fragile X sitoplasma tidak mengandung FMRP sehingga tidak memberikan warna merah-coklat. Pada keadaan premutasi atau pembawa sifat wanita (*carrier*) tes ini sulit dinilai karena mungkin menunjukkan hasil sel yang mosaik dengan perbandingan lebih banyak sel-sel yang

mengandung FMRP. Menurut Willemsen, titik potong (*cut-off point*) nilai tes ini adalah 42%, bila seorang laki-laki dengan jumlah sel yang mengandung FMRP < 42% berarti individu tersebut adalah penderita sindrom fragile X³⁵. Pemeriksaan ini mudah diterapkan di Indonesia karena tidak menggunakan alat-alat yang mahal dan dapat untuk menguji sel-sel dari beberapa tetes darah saja atau sel akar rambut yang tidak melalui tusukan yang menyakitkan.

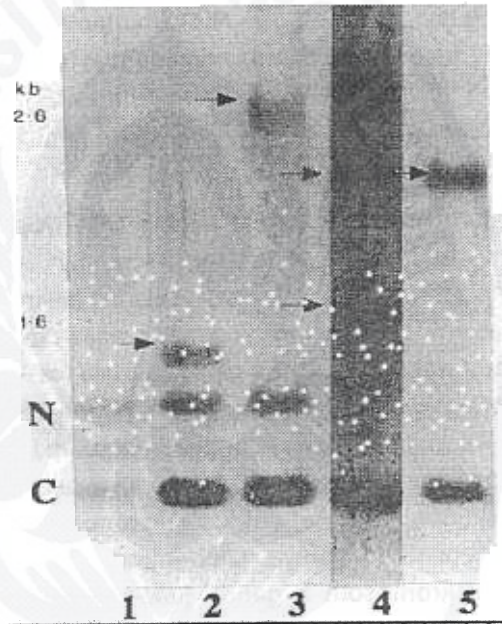
4.2.2 Temuan Molekuler

Kelainan utama sindrom fragile X adalah didapat perluasan jumlah trinukleotida DNA CGG *repeat* pada promotor gen *FMR1*^{36,37}. Pada pengulangan CGG gen *FMR1* terdapat interupsi AGG pada setiap 9-10 *repeat* yang diduga berpengaruh terhadap stabilitas gen. Hilangnya interupsi AGG pada gen *FMR1* mungkin dapat menyebabkan gen tidak stabil dan terjadi perluasan pengulangan CGG^{36,37}.

*Temuan
molekuler*

Dalam keadaan normal jumlah CGG *repeat* antara 5-50, dengan modus rata-rata pada bangsa Kaukasia 30 *repeat* dan pada bangsa Asia 29 *repeat*^{23,36,37}. Pada keadaan premutasi jumlah CGG *repeat* meningkat yaitu antara 52-200 *repeat* dan kebanyakan terdapat pada kasus wanita pembawa sifat atau laki-laki NTM. Bila jumlah *repeat* lebih daripada 200 disebut mutasi penuh dan jika hal ini terjadi pada laki-laki menyebabkan retardasi mental sedangkan pada wanita dapat mengalami retardasi mental atau hanya sebagai pembawa sifat karena wanita mempunyai dua kromosom X yang saling mengkompensasi fungsinya. Oleh karena secara normal wanita mempunyai kromosom X ganda (laki-laki hanya mempunyai 1 kromosom X) maka secara sitogenetika pada wanita pembawa sifat sering tidak ditemukan kerapuhan kromosom X, terutama bila jumlah pengulangan CGG < 200^{38,39}. Pada keadaan mutasi penuh ekspresi gen akan ditekan, hal ini disebabkan oleh metilasi dari *cytosine* pada promotor gen *FMR1*^{26,33,34}. Penekanan terhadap aktifitas gen *FMR1* akibat hipermetilasi menyebabkan produksi protein FMR1 terhenti. Jumlah CGG *repeat* bertambah progresif dari satu generasi ke generasi berikut dan sangat berhubungan dengan berat ringan

retardasi mental, makin luas pengulangan CGG maka derajat retardasi mental akan makin berat. Keadaan progresif dari pengulangan CGG atau bertambah beratnya kelainan ini pada generasi berikut ditegakkan melalui garis wanita (ibu), dikenal dengan istilah antisipasi⁵. Sampai sekarang belum dapat diketahui penyebab mutasi dan belum pernah ditemukan di dunia terjadi mutasi yang benar-benar baru dalam satu keluarga. Mutasi selalu diwariskan dari nenek moyang. Mungkin bila dapat diketahui alur pewarisan gen dari beberapa generasi di atasnya



Gambar 4. Hasil analisis DNA (RFLP/Southern blotting) keluarga dengan sindrom fragile X. Lajur 1 DNA kontrol N= alel gen *FMR1* normal, C=lokus kontrol. Lajur 2 ibu (*carrier*) dengan 2 kromosom X yang mempunyai alel gen *FMR1* normal dan alel gen *FMR1* premutasi (panah). Lajur 3 anak perempuan (*carrier*) yang mempunyai 2 kromosom X dengan alel gen *FMR1* normal dan fulmutasi (panah). Lajur 4 anak laki-laki (penderita) dengan 1 kromosom X yang mempunyai alel gen *FMR1* mosaik premutasi dan fulmutasi (panah) dan lajur 5 anak laki-laki (penderita) dengan alel gen *FMR1* fulmutasi (Faradz SMH, 1995).

maka awal dari mutasi dapat dideteksi. Tetapi penelusuran beberapa generasi (> 4 generasi) sulit dilakukan karena mereka sudah keburu meninggal. Diagnosis molekuler dapat membedakan antara kerapuhan kromosom X yang patologis dan kerapuhan kromosom X pada lokasi lain (termasuk yang normal), sehingga diagnosis molekuler dapat menyingkirkan hasil positif palsu³⁹. Analisis PCR (penggandaan DNA) dipakai untuk menentukan jumlah CGG pada penderita sindrom fragile X, tetapi PCR tidak dapat menggandakan DNA pada mutasi lebih dari 100 CGG. Bila besar mutasi melebihi 100 CGG deteksi harus menggunakan teknik pemotongan DNA (RFLP).

4.3 Skrining sindrom fragile X pada anak-anak dengan retardasi mental di Sekolah Luar Biasa C (SLB-C) di Jawa Tengah

Pada tahun 1994-1995 telah dilakukan pemeriksaan fisik pada anak-anak dengan retardasi mental di 6 SLB-C di Jawa Tengah (4 SLB-C di Kotamadia Semarang dan masing-masing 1 SLB-C di Purbalingga dan di Cilacap) dilanjutkan dengan skrining secara sitogenetik dari molekuler pada 205 murid-murid SLB-C tersebut (tidak termasuk penderita sindrom Down). Pemeriksaan serupa juga dikerjakan terhadap 50 anak dari beberapa daerah dengan banyak kasus retardasi mental di Jawa Tengah^{40,41}.

*Fragile X di
Jawa Tengah*

Dalam skrining ini, telah ditemukan kasus pertama sindrom fragile X di Indonesia dengan menggunakan kriteria diagnosis yang sama dengan yang dikerjakan pada bangsa Kaukasia. Kasus pertama sindrom fragile X tersebut telah dilaporkan dalam *Medical Journal of Indonesia* edisi tahun 1995⁴⁰. Prevalensi sindrom fragile X pada seluruh anak-anak laki-laki dengan gangguan perkembangan yang telah diteliti adalah 2 % (5/255)^{40,42}. Lima kasus *fragile-X* tersebut ternyata berasal dari 3 nenek moyang. Jika dipertimbangkan bahwa hanya 3 kasus unik sindrom fragile X (dari 3 keluarga) maka prevalensi menjadi 1,17% (3/255). Prevalensi fragile X pada anak laki-laki dengan gangguan perkembangan dari SLB-C saja adalah 2,5% (5/205), yang bila dipertimbangkan hanya 3 keluarga unik dengan fragile X maka prevalensi sindrom fragile X menjadi 1.46% (3/205)⁴².

Prevalensi ini mirip dengan hasil penelitian pada anak laki-laki dengan retardasi mental ringan di Belanda yaitu 1,2% dari seluruh populasi yang diteliti dan 1,98% pada populasi di institusi retardasi mental⁴³. Studi pada populasi dengan retardasi mental di Polandia juga menunjukkan prevalensi yang sesuai yaitu 2.9% (6/201)⁴⁴, namun demikian Hagerman dkk (1994)⁴⁵ mendapatkan prevalensi yang lebih rendah yaitu 0.6% (2/299) pada populasi retardasi mental dan anak-anak retardasi mental dengan ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorders*). Prevalensi yang rendah pada studi Hagerman ini mungkin akibat inklusi sampel ADHD tersebut. Secara keseluruhan, studi molekuler *fragile-X* memang menunjukkan prevalensi yang lebih rendah dibanding dengan analisis sitogenetik pada penelitian masa lampau dari anak laki-laki retardasi mental di Australia yaitu sebesar 3,35% (11/328)⁴⁶. Ini mungkin akibat hasil positif palsu pada analisis sitogenetik yang disebabkan oleh *fragile site* lain yang muncul pada lengan panjang kromosom X (Xq27.3- Xq28).

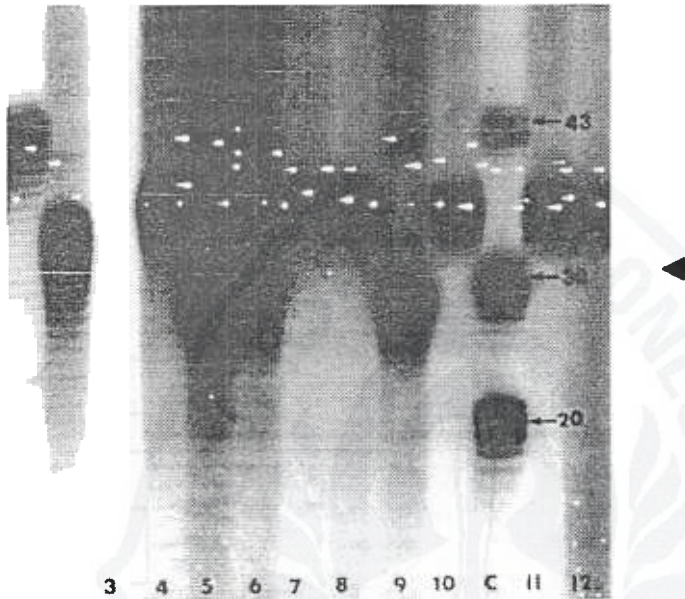
4. 4. Skrining sindrom fragile X pada populasi normal dari 10 etnik di Indonesia

Fragile X di Indonesia

Penelitian dilanjutkan dengan skrining terhadap laki-laki normal dari 10 suku bangsa/etnik di Indonesia (Jawa, Sunda, Bali, Dayak, Batak, Aceh, Bima, Minahasa, Ternate dan Papua). Pada penelitian skrining terhadap laki-laki dengan intelegensia normal secara acak pada 10 kelompok etnik di Indonesia menunjukkan prevalensi gen *FMR1* premutasi 0,4% (4 kasus/1000 sampel) dengan prevalensi tertinggi pada kelompok etnik Hiri (Ternate) yaitu 3,3 % (4 per 120 penduduk) yang mungkin merupakan prevalensi tertinggi di dunia⁴⁷. Hal ini mungkin karena pulau Hiri merupakan pulau kecil dengan jumlah penduduk sekitar 2500 orang yang merupakan masyarakat terisolir dan terletak jauh dari pulau utama Ternate. Pada penelitian ini dapat diidentifikasi bahwa panjang dari pengulangan trinukleotida CGG gen *FMR1* bangsa Indonesia menunjukkan modus 29 *repeat* yang sesuai dengan laporan dari Jepang dan Cina, sedangkan pada bangsa Kaukasia dengan modus 30 *repeat*^{48,49,50}. Tampaknya pola DNA dari gen *FMR-1* ini spesifik untuk bangsa Asia dan menunjukkan

P. Hiri Ternate

bahwa bangsa Indonesia berasal dari kelompok etnik yang sama dengan bangsa Cina maupun Jepang⁵⁰.



Gambar 5. Produk PCR dari beberapa macam ukuran CGG repeat gen *FMR1*. Alel yang paling sering pada bangsa Indonesia adalah 29 repeat, sedang pada bangsa kaukasia adalah 30 repeat (panah besar). Lajur C kontrol DNA yang terdiri dari 3 jenis DNA dengan ukuran 20, 30 dan 43 repeat. (Faradz SMH, 2001)

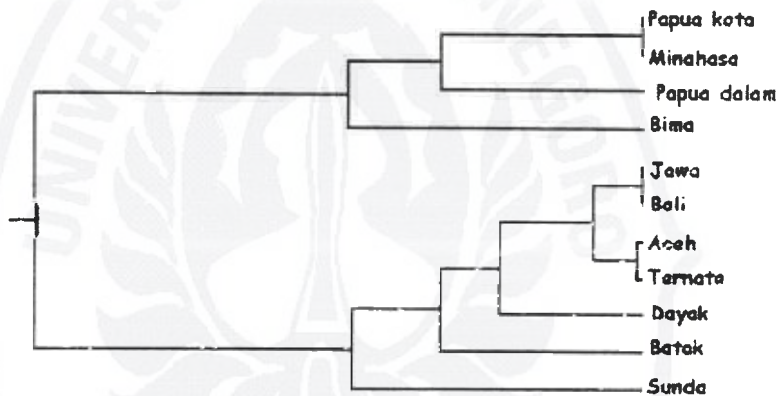
4.5 Diversitas genetik dari lokus fragile X pada bangsa Indonesia

Panjang pengulangan CGG pada gen *FMR1* dan 2 marker didekatnya pada kromosom X pada populasi normal dari 10 suku/etnis tersebut di depan menunjukkan polimorfisme⁵⁰. Ukuran ketiga lokus ini menunjukkan frekuensi yang mirip dengan bangsa Cina dan Jepang, walaupun pada salah satu lokus yg diteliti menunjukkan hasil yang spesifik untuk bangsa Indonesia. Data genetik ini secara antropologi menunjukkan tingginya angka migrasi di antara populasi dan berkurangnya isolasi pada masing-masing populasi walaupun

Diversitas genetik bangsa Indonesia

ada perbedaan jarak di antara populasi di Indonesia. Tiga kelompok populasi telah dapat diidentifikasi yaitu suku bangsa Papua di Indonesia bagian Timur, Melayu baru (Deutero-Malay) yang berbasis di Indonesia bagian Barat dan kelompok sentral yang merupakan campuran kedua kelompok.

Suatu gambaran khusus yang ditemukan pada populasi Indonesia adalah bahwa lokus fragile X lebih heterogen dibanding bangsa Cina dan Jepang. Hal ini mungkin karena sudah ada penduduk asli Indonesia di daratan Sahul dan Sunda sebelum bangsa Austronesia datang dari daratan Cina bagian Timur Laut sekitar 5.000-6.000 tahun sebelum masa kini dan kolonisasi pada abad ke 15.



Gambar 6: Pohon filogenetik untuk lokus gen *FMR1*, pada lengan panjang kromosom X dari 10 suku bangsa di Indonesia. "Papua kota" adalah mahasiswa Papua yang kuliah di Jawa Tengah; "Papua dalam" adalah populasi papua yang diambil dari tepi danau Sentani, Papua. Suku bangsa lainnya diambil dari masing-masing daerah/provinsi tempat asal etnik tersebut. (Faradz SMH, 2000)

4.6 Skrining sindrom fragile X di daerah dengan prevalensi tinggi retardasi mental.

Telah disebutkan diatas bahwa pada skrining pertama, pemeriksaan analisis kromosom dan DNA pada penderita tuna grahita

dari daerah dengan prevalensi tinggi retardasi mental termasuk dari daerah dengan endemik goiter tidak menemukan satu pun kasus sindrom fragile X⁴¹.

Penelitian terhadap murid-murid SLB-C Desa Semin, Kecamatan Semin, Kabupaten Gunungkidul yang dikerjakan dalam tahun 2000-2001 membuktikan bahwa tingginya jumlah penderita retardasi mental pada desa tersebut disebabkan oleh mutasi gen *FMR1*^{51,52}. Hasil analisis sitogenetika dan molekuler yang dilengkapi dengan pemeriksaan tanda-tanda fisik serta analisis *pedigree* secara luas pada beberapa keluarga menunjukkan bahwa mutasi gen *FMR1* berasal dari satu nenek moyang. Bila hanya dihitung dari jumlah murid yang positif di SLB tsb maka frekuensi sindrom fragile X di SLB tersebut cukup tinggi (>50%), mungkin tertinggi di dunia.

*Semin,
Gunung Kidul*

4. 7 Risiko pewarisan dan usaha pencegahan sindrom Fragile X

Sindrom fragile X merupakan penyakit keturunan yang diwariskan lewat jalur ibu (*X-linked*) maka risiko pewarisan pada anak laki-laki (penderita) 50 % dan risiko pembawa gen abnormal pada anak perempuan (*carrier*) juga 50 %.

*Pencegahan &
Pewarisan*

Pencegahan sindrom fragile X dapat dilakukan dengan diagnosis prenatal dari cairan amnion atau biopsi villi choralis seperti yang sudah disebutkan diatas. Pada diagnosis prenatal bila buah kehamilan tidak normal maka akan dilakukan pengakhiran kehamilan. Sekarang telah dikembangkan teknik baru dengan *preimplantation genetic diagnosis* (PGD) yaitu dengan pengujian badan polar sebelum dilakukan pembuahan. Teknik ini mengacu pada pembelahan sel gamet (meiosis) yang terjadi pada alat reproduksi wanita pada akhir pembelahan sel telur akan terbentuk sel telur yang hidup (ovum) dan sel telur yang mengalami degenerasi (badan polar). Bila badan polar yang diperiksa mengalami mutasi, maka belahan sel ovum akan normal dan dapat dilakukan pembuahan dalam tabung, demikian sebaliknya yaitu bila badan polar tidak mutasi maka belahan sel ovum mengalami mutasi dan tidak dilakukan pembuahan dalam tabung. Dengan teknik ini sel telur dapat dipastikan akan membuahkan janin yang normal dan tidak

perlu melakukan pengakhiran kehamilan. Pengujian pada diagnosis prenatal dapat secara seluler (sitogenetika) dan molekuler (analisis DNA) sedangkan PGD hanya secara molekuler.

5. Rangkuman dan Saran

Dalam perkembangannya Histologi dengan ilmu sel yang membahas proses pembelahan sel dan kaitan dengan reproduksi dan genetika telah berkembang ke sitogenetika dan genetika molekuler. Analisis kromosom (sitogenetika) yang dikaitkan dengan diagnosis penyakit sudah diperkenalkan sejak tahun enam puluhan di negara-negara maju. Deteksi molekuler (genetika molekuler) baru mulai diaplikasikan di dalam klinik pada tahun delapan puluhan. Beberapa penyakit telah dapat didiagnosis secara kromosomal dan molekuler bahkan timbulnya penyakit di kemudian hari dapat diprediksi dengan analisis DNA.

**Sindrom Down
umunya tak
diwariskan**

Sindroma Down adalah termasuk golongan penyakit genetik karena cacat terdapat pada bahan keturunan / gen tetapi penyakit ini pada umumnya bukan penyakit akibat pewarisan. Prevalensi sindrom Down di Semarang hampir mirip dengan prevalensi sindrom Down di dunia. Penyakit ini diduga disebabkan oleh pembelahan sel yang tidak sempurna akibat usia ibu yang tua. Diagnosis tepat dapat ditegakkan dengan pemeriksaan kromosom, namun untuk diagnosis prenatal akan lebih cepat bila dengan pemeriksaan molekuler. Sindrom Down trisomi 21 murni mempunyai rekurensi yang sangat kecil, oleh karena itu bagi ibu-ibu yang pernah melahirkan anak dengan sindrom Down dan masih menginginkan anak lagi (usia reproduktif) jangan keburu dianjurkan untuk tidak hamil lagi. Diagnosis yang tepat dan konseling genetika yang seksama perlu disediakan. Kepada para wanita seyogyanya jangan menunda kehamilan pada saat sudah siap, dan dianjurkan untuk tidak hamil setelah usia lebih dari 35 tahun. Informasi ini perlu disampaikan kepada masyarakat misalnya melalui petugas keluarga berencana. Di negara-negara maju informasi ini dapat diberikan oleh badan yang memberikan konseling pranikah. Pencegahan dapat dilakukan pada ibu hamil usia >35 tahun dengan

Rekurensi <1%

pemeriksaan darah ibu dan atau kromosom dari cairan kandungan / plasenta untuk mengetahui kondisi janin dan dilakukan pengakhiran kehamilan bila ternyata janin dalam kandungan menderita sindrom Down. Terminasi kehamilan harus dengan persetujuan keluarga dan mengikuti undang-undang kesehatan setempat.

Diagnosis prenatal untuk melihat kondisi janin

Penderita sindrom fragile X telah ditemukan di Indonesia. Hasil penelitian kasus fragile X di Indonesia ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada para klinisi terutama dokter spesialis anak maupun psikiater/psikolog anak bahwa penyakit ini diwariskan melalui jalur ibu dan ada di Indonesia. Analisis seluler (kromosomal) dapat memberikan hasil positif atau negatif palsu, tetapi diagnosis kromosomal masih sesuai untuk diterapkan di Indonesia karena biaya yang lebih murah dan menggunakan alat-alat yang lebih sederhana. Analisis molekuler lebih sensitif untuk pengujian terhadap kasus-kasus perempuan, karena perempuan pembawa sifat sering memberikan hasil negatif palsu secara sitogenetik. Demikian juga pada laki-laki pembawa sifat (*NTM*), sindrom fragile X biasanya tidak dapat terdeteksi secara sitogenetik. Beberapa peneliti berpendapat bahwa tidak munculnya *fragile site* pada perempuan pembawa sifat disebabkan oleh inaktivasi X yaitu akibat kompensasi dari kromosom X yang normal. Perluasan CGG *repeat* berhubungan dengan penampilan *fragile site* secara sitogenetik, makin besar perluasannya makin mudah diidentifikasi keberadaan *fragile site*. Pada hampir semua laki-laki dengan premutasi dan 30 % wanita pembawa sifat menunjukkan IQ normal rendah sampai dengan retardasi mental ringan. Anak-anak dengan IQ seperti ini di Indonesia (terutama di pedesaan) mungkin bersekolah di SD biasa. Skrining pada populasi tertentu seperti anak-anak dengan gangguan belajar saja tanpa disertai gejala klinik yang jelas mungkin akan menemukan frekuensi premutasi yang lebih tinggi. Identifikasi sindrom fragile X perlu dilakukan karena telah tersedia teknik yang sensitif dan spesifik untuk diagnosis, derajat penyakit yang bervariasi, kondisi penyakit yang berbeda-beda antara penderita laki dan perempuan yang dapat mengacaukan pola penyakit genetik X terangkai. Analisis molekuler terhadap anggota keluarga penderita sindrom fragile X yang lebih

-30% wanita pembawa sifat menderita retardasi mental

luas sangat membantu dalam konseling genetika, diagnosis prenatal dan pencegahan sindrom fragile X. Bila ditemukan penderita sindrom fragile X dalam satu keluarga, analisis molekuler merupakan pemeriksaan yang mutlak dilakukan terhadap anggota keluarga. Masih banyak penyakit retardasi mental yang diturunkan lewat jalur kromosom X yang tidak dapat dibahas satu persatu disini. Penyakit retardasi mental yang diturunkan lewat jalur kromosom X merupakan penyebab utama retardasi mental dan mempunyai tingkat rekurensi tinggi. Sesuai dengan anatomi dan fisiologi otak, kromosom X adalah kromosom yang mengandung gen-gen yang mengatur kecerdasan seseorang (IQ). Oleh karena itu, kita harus berterimakasih kepada Ibu atas pemberian kromosom X karena semua orang selalu mendapat kromosom X dari ibunya.

*Terimakasih Ibu
atas pemberian
kromosom X*

Retardasi mental yang disertai cacat bawaan terutama kelainan fisik ganda dan rajah tangan (dermatatoglifi) merupakan petunjuk kelainan genetik (kromosomal). Setiapkali kita menghadapi kasus-kasus yang dicurigai ada kelainan genetik, maka pemeriksaan sitogenetika merupakan indikasi dan bila pada analisis kromosom tidak tampak aberasi kromosom bukan berarti tidak ada kelainan genetik. Mengingat biaya pemeriksaan kromosom tidak murah, maka para klinisi harus mempertimbangkan benar-benar apakah pemeriksaan kromosom merupakan indikasi bagi pasien. Penyakit genetik dengan pewarisan Mendel atau kelainan gen tunggal tidak dapat dideteksi secara seluler, maka pemeriksaan molekuler menjadi pilihan. Pada penyakit yang disertai gejala retardasi mental, selain pemeriksaan klinis perlu dipertimbangkan pemeriksaan seluler dan molekuler untuk dapat membantu menegakan diagnosis.

*Konseling
genetik
merupakan
bagian dari
pelayan medis*

Praktek konseling genetik sebagai bagian dari pelayanan kesehatan paripurna bagi pasien dengan penyakit genetik masih sangat jarang dikerjakan baik di kota-kota besar di Jawa maupun Indonesia pada umumnya. Karena itu, informasi tentang betapa pentingnya konseling genetik dalam pelayanan medis tersebut perlu disebarluaskan di kalangan akademisi, profesional maupun bagi masyarakat sendiri.

Revolusi genom dengan pemetaan genom mempunyai dampak yang tinggi di bidang kesehatan. Perbedaan polimorfisme genetik yang terlibat pada timbulnya penyakit dan banyaknya gen-gen yang telah dapat diidentifikasi menunjukkan peranan penting faktor genetik dalam patogenesis suatu penyakit. Dalam setiap aspek klinik, mulai dari suseptibilitas terhadap penyakit, patogenesis dan perbedaan respons dari pengobatan, perlu mempertimbangkan dasar genetik dari seseorang.

Perubahan struktur DNA pada gen mungkin akan mengubah fenotip dan menghasilkan abnormalitas genetik. Pemahaman tentang kaidah genetik yang semakin berkembang pada faktor-faktor risiko terjadinya penyakit sejalan dengan penemuan-penemuan polimorfisme nukleotida tunggal, mungkin akan menjadi sarana pemeriksaan rutin untuk diagnosis, pencegahan, memprediksi terjadinya penyakit di kemudian hari dan dapat membantu dalam intervensi untuk pencegahan awal.

Pemeriksaan-pemeriksaan genetik baik seluler maupun molekuler masih cukup mahal untuk ukuran Indonesia. Hal ini mungkin merupakan salah satu kendala perkembangan genetika molekuler di Indonesia. Untuk mempersempit jarak kemampuan teknologi antara para peneliti di negara berkembang dan negara maju, sekarang sudah saatnya kurikulum pendidikan dokter memasukkan mata kuliah genetika molekuler, praktikum dan aplikasinya dalam klinik serta melibatkan mahasiswa dalam penelitian dasar biomolekuler.

Genetika molekuler masuk kurikulum kedokteran

Kepada dosen-dosen muda, tekunilah bidang keilmuan yang anda pilih dan jangan abaikan setiap kesempatan untuk melanjutkan pendidikan ke jenjang lebih tinggi.

Kepada anak-anakku mahasiswa kedokteran, isilah waktu yang tersisa dengan mempersiapkan diri dalam meraih kesempatan di masa mendatang. Ilmu kedokteran berkembang sangat cepat terutama ilmu kedokteran molekuler. Sebagai dokter kalian tidak harus menjadi seorang klinikus, mungkin kalian akan menjadi seorang peneliti atau ahli-ahli medik lainnya. Disamping belajar, isilah daftar riwayat hidupmu dengan kegiatan penelitian walaupun masih menjadi

Persiapan sebelum ada kesempatan

mahasiswa, karena di era molekuler dan global ini suatu hari kalian dapat memperoleh kesempatan untuk ikut mengembangkan cabang ilmu kedokteran baru ini. Kebiasaan meneliti dan bekerja di dalam laboratorium ilmu kedokteran dasar akan bermanfaat dalam pengembangan diri di masa mendatang.

6. Ucapan Terimakasih

Pertama-tama saya memanjatkan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat-Nya dan bimbingan-Nya sehingga menyebabkan saya mampu menempuh perjalanan panjang pendidikan sejak SD hingga jenjang pendidikan tertinggi.

Pada kesempatan yang baik ini saya menyampaikan terimakasih kepada Pemerintah Republik Indonesia melalui Menteri Pendidikan Nasional atas kepercayaannya yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar.

Kepada Prof. Ir. H. Eko Budihardjo, M.Sc, Rektor Universitas Diponegoro, para Pembantu Rektor, Sekretaris Senat, Prof. Ir. Yutata Hadihardaya dan anggota Senat Universitas Diponegoro, saya mengucapkan terimakasih atas persetujuan terhadap usulan pengangkatan saya sebagai guru besar dan menerima saya di lingkungan Senat Universitas.

Kepada Prof. dr. Kabulrachman SpKK(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, para Pembantu Dekan, para anggota Senat Fakultas dan Dewan Guru Besar Fakultas Kedokteran serta panitia penilai pengangkatan guru besar di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, saya mengucapkan terimakasih atas persetujuan awal pengangkatan saya sebagai guru besar.

Penghargaan dan ucapan terimakasih kepada Prof. dr. Sigit Moeryono, PAK yang telah menerima saya sebagai Staf di Bagian Histologi (yang saat itu masih menjadi satu dengan Bagian Anatomi) dan selalu memberi dorongan kepada saya untuk maju serta memberikan semangat pada saat saya ingin belajar ke luar negeri. Prof. dr. Nurdjaman (almarhum) yang tak segan-segan selalu

membimbing saya dan mendorong saya ke jenjang karier yang lebih tinggi. Kepada Prof. Dr. dr. R. Djokomoeljanto, SpPD-KEMD saya menyampaikan penghargaan dan terimakasih atas dukungan, bimbingan dan perhatiannya kepada saya dan keluarga yang tak pernah henti dan kebersamaannya dalam membina ilmu sehingga mengantarkan saya ke jenjang profesional di bidang pendidikan yang tertinggi ini. Kepada Prof. dr. Untung Praptohardjo, SpOG saya mengucapkan banyak terimakasih atas nasehat-nasehatnya dan dukungannya dalam mencapai jenjang ini.

Kepada Prof. dr. Soebowo, SpPA saya mengucapkan banyak terimakasih atas dorongannya untuk meningkatkan keilmuan sejak beliau menjadi Dekan Fakultas Kedokteran Undip hingga kini. Terimakasih kepada Prof. dr. Moeliono S. Trastotenojo, SpAK, mantan Rektor, dan dr. Darmono SS, M.PH serta Ir. Bambang Srigandono, M.Sc dari proyek SUDR yang telah mendorong dan memberikan fasilitas untuk melanjutkan pendidikan di Australia. Terimakasih dan penghargaan yang tinggi saya sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Sujudi, SpMK dari Universitas Indonesia dan Prof. dr. Subowo, M.Sc, Ph.D dari Universitas Padjadjaran yang telah membantu dan mendorong saya dalam meniti karier serta memberikan rekomendasi pada usulan pengangkatan guru besar saya. Terimakasih pula kepada guru besar anggota *peer group* yang telah memberikan asupan dan perbaikan isi pidato penguhan saya. Kepada Prof. AG. Soemantri, SpAK, Ssi (Stat) saya mengucapkan banyak terimakasih atas perhatian dan kerjasamanya.

Kepada teman sejawat dari Bagian Histologi: dr. Soejoto, SpKK, dr. Soetejo, SpS, dr. Bambang Witjahjo, M.Kes, dr. Hj. Neni Susilaningsih, M.Si, dr. Ratna Damma P, M.Kes, dr. Ismail, saya mengucapkan banyak terimakasih dan penghargaan yang tinggi atas kebersamaannya dalam pekerjaan sehari-hari, dukungannya pada pengangkatan guru besar dan kesediaannya dalam membantu pelaksanaan acara hari ini.

Kepada Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi dan Rumah Sakit Telogorejo beserta staf saya mengucapkan banyak terimakasih atas

kepercayaan kepada saya untuk bekerja, mengembangkan karier, melakukan penelitian dan memperoleh pengalaman terutama dalam pelayanan pasien-pasien dengan problema genetika. Guru-guru saya di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, di SMA Negeri I Purbalingga, SMP Negeri I Purbalingga dan TK/SD Kristen Purbalingga yang telah memberikan bekal keilmuan dengan penuh keikhlasan dari sejak awal, saya menyampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih yang setinggi-tingginya.

Penghargaan dan terimakasih kepada guru-guru saya di luar negeri Prof. Keichi Tanaka, MD, PhD dan Prof Akihiro Iino, MD, PhD (*Department of Anatomy / Gene Research Center, Tottori University, Japan*), dr. PRL Lam-Po-Tang, FRCP, FRCPath, FRCPA, dr. Michael Buckley, PhD dan Prof. Graeme Morgan, MD, PhD (*School of Pathology and Department of Medical Genetics, Prince of Wales Hospital/ University of New South Wales, Australia*), Prof. Jeanette Holden, PhD (*DNA Research Laboratory, Ongwanada Resource Center, Queen's University, Canada*) dan Prof. Randi Hagerman, MD (*MIND Institute, University of California, Davis, USA*) yang telah mengajarkan ilmu genetika medik dan dengan penuh perhatian membimbing saya dalam penelitian dan pengalaman klinik yang sangat berharga. Saya menyampaikan penghargaan dan terimakasih juga kepada rekan-rekan saya Dr. Ben Hamel, PhD dan Erik Sijm, PhD (*Department of Human Genetics, University Medical Center Nijmegen*), Rob Willemsen, PhD (*Department of Clinical Genetics Erasmus Medical Center, Rotterdam*) dan Prof. Stenvert Drop, MD, PhD (*Department of Pediatrics, EMC, Rotterdam*), Dr. Pietro Chiurazzi, PhD (*Department of Pediatrics, University Hospital of Messina, Italy*) yang telah banyak membantu saya dalam mengembangkan karier, memajukan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Undip berupa pelatihan genetika medik, bahan-bahan kimia, alat-alat dan buku-buku.

Kepada seluruh Panitia Pengukuhan Guru Besar terutama Bapak Drs. Priyo Santoso beserta staf dari Undip dan panitia penyelenggara dari Fakultas Kedokteran yang telah mempersiapkan acara ini dengan haik sehingga berjalan lancar, saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Saya mengucapkan terimakasih

atas bantuannya kepada teman-teman dosen, karyawan dan mahasiswa di lingkungan Universitas Diponegoro yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Suatu kenangan yang mendalam dan penghargaan yang tak ternilai untuk ayahanda Faradz Muhasin (almarhum) dan ibunda Soedjimah Nawan Wiryosudarmo (almarhumah) yang dengan penuh kasih sayang telah mengasuh, membimbing, memberikan landasan pendidikan yang kuat dan terus mendorong untuk mencapai pendidikan tinggi. Penghargaan yang sama disampaikan juga kepada ayah mertua Hoesin Gasim Shahab (almarhum) dan mama mertua Latifah yang telah memberikan perhatian, nasehat dan dorongan dalam mencapai karier ini. Saya masih ingat ketika saya harus belajar keluar negeri beliaulah yang dengan senang hati dan kasih sayang mengasuh anak-anakku. Kepada kakak-kakakku dan kakak-kakakku ipar, adik-adikku dan adik-adikku ipar, perhatian, kebersamaan dan doronganmu sangat saya hargai. Kepada pamanku Achmad Wardoyo N. Wiryosudarmo sebagai pengganti ibuku terimakasih atas perhatiannya. Terimakasih pula kepada paman-mertua Hasan Gasim Shahab S.H dan keluarga atas perhatian dan nasehat-nasehatnya yang sangat berharga.

Untuk yang tercinta suami Muhammad, anakku Qonita, Mayada dan Nabely pengorbananmu tak ternilai, pengertian, perhatian dan kasih sayangmu benar-benar telah mendorongku ke jenjang karier ini, tiada kata lain kecuali rasa sayang dan terimakasih, semoga Allah SWT selalu melindungi kita.

Billahit taufik wal hidayah
Wassalamu alaikum warahmatullahi wabarakatuh

7. Daftar Pustaka

1. Wagner RP, Maguire MP, Stallings RL. Chromosomes, a synthesis. Wiley-Liss, inc. New York, 1993
2. Soebowo. Biologi sel, Angkasa Bandung, 1995
3. Passarge E. Color Atlas of Genetics, Thieme New York, 1995
4. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology a text and atlas 3rd ed. Williams & Wilkins Baltimore, 1995
5. Warta Medika. Joe Hin Tjio: Ahli sitogenetika yang menghitung jumlah kromosom. Medika, 2002;2:782.
6. Rimoin DL, Connor JM (eds): Principles and Practice of Medical Genetics. volume 1-2, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002
7. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. London: BIOS scientific publisher, 1996
8. Beirne-Smith M, Patton J, Ittenbach R. Mental Retardation 4th ed. Maxwell Macmillan International, Sydney, 1994.
9. Luckasson R, Coulter DL, Polloway EA, Reiss S, Schalock R, Snell ME, Spitalnik DM, Stark JA. Mental retardation, definition, classification and system of supports. American Association on Mental Retardation 9th ed Washington 1992.
10. Accardo PJ and Whitman BY. Dictionary of Developmental Disabilities Terminology. MacLennan+Petty, Sydney 1996.
Harper PS.: Practical Genetic Counselling 3rd ed. Oxford, Butterworth Heine-
mann, 2002
12. Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetics. 2nd ed. Blackwell Scientific Publication. Oxford 1993.
13. Gardner RJM and Sutherland GR. Chromosome abnormalities and Genetic counseling 2nd ed. Oxford University press, Oxford 1996.
14. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, Noel B, Sinet PM. Molecular mapping of twenty four features of Down syndrome on chromosome 21. Eur J Hum Genet, 1993;1(2):114-24
15. Smits A. The latest development (FISH and PCR) of prenatal diagnosis for numerical aberrations of chromosome 13, 18, 21, X and Y. Workshop on recent advances in the diagnosis of genetic, infectious diseases and malignancy, Semarang, 16-19 Juni, 2003 dan www.mrc-holland.com

17. Epstein CJ. Down syndrome (Trisomy 21). In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: Mc Graw Hill, 1995:749-81.
18. Selikowitz M. *Down syndrome the fact*. Oxford: Oxford University Press, 1991
19. Faradz SMH. Studi sitogenetik dan molekuler pada anak-anak dengan retardasi mental di kotamadia Semarang (dengan perhatian khusus pada sindrom fragile X). *Jurnal Kedokteran YARSI* vol 7 no.3, 1999
20. Faradz SMH, Marlina R. Analisis Sitogenetika pada penderita sindrom Down di Semarang. *Laboratorium Bioteknologi FK Undip*. Data tak terpublikasi, 2000
21. Juniarto AZ, Ngestiningsih D, Faradz SMH. Identifikasi sindrom retardasi mental *fragile-X* dengan pendekatan metoda baru, sederhana, murah dan cepat menggunakan tes antibodi pada preparat darah hapus dan akar rambut. *Laboratorium Bioteknologi FK Undip*. Penelitian masih berjalan, 2004
22. Faradz SMH, Patrianingrum M. Korelasi antara usia ibu saat melahirkan dengan kejadian sindrom Down. *Laboratorium Bioteknologi FK Undip*. Data tak terpublikasi, 2000
23. Hagerman RJ and Hagerman PJ. *Fragile X syndrome, diagnosis, treatment and research*. Baltimore, Johns Hopkins University Press.2002
24. Sutherland GR, Hecht F. *Fragile sites on human chromosome*, Oxford, Oxford University Press, 1985.
25. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in the fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-14.
26. Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol*;38: 191-202, 1996
27. Skegg,DCG. Autism and Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccination: A challenge for pharmacoepidemiology. *Pharmacotherapy* 23 (12): 1521-1523, 2003
28. Faradz, SMH. Aspek Genetik Autisme. Seminar on Fragile X Mental Retardation, Autism and related disorders, 19 Januari 2002
29. Kooy RF, Oostra BA, Willems PJ. The fragile X syndrome and other fragile site disorders. In: Oostra BA (ed) *Trinucleotide diseases and instability*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1998

30. Turner G, Webb T, Wake S and Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64:196-197.
31. Murray A, Youings S, Dennis N, Latsky L, Linehan P, McKechnie N, Macpherson J, Pound M, Jacobs P. Population screening at the FRAXA and FRAXE loci: molecular analyses of boys with learning difficulties and their mothers. *Hum Mol Genet* 1996; 5:727-735.
32. Rousseau, F., Rouillard, P., Morel, M-L., Khandjian, E., W., Morgan, K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR-1 gene- and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 1006-1018.
33. Barch MJ, Knutsen TK, Spurbeck JL (eds). *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. New York, Lippincott-Raven Press Ltd, 1997
34. Willemsen R, Mohkamsing S, de Vries B, Devys D, van den Ouweland A, Mandel JL, Galjaard H, Oostra B. Rapid antibody test for fragile X syndrome. *Lancet* 1995; 345:1147-1148.
35. Willemsen R, Oostra BA. FMRP detection assay for the diagnosis of the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000, 97: 183-188
36. Eichler EE, Holden JJA, Popovich BW, Reiss AL, Snow K et al. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene. *Nature Genetics* 1994;8:88-94.
37. Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS. Variation of the CGG repeat at the Fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991;67:1047-58.
38. Richards RI, Sutherland GR. Fragile X syndrome. The molecular picture comes into focus. *Trends in Genetics* 1992; 8: 249-255.
39. Sutherland GR, Baker E. Characterisation of a new rare fragile site easily confused with the fragile X. *Human Molecular Genetics* 1992; 1:111-113.
40. Faradz SMH, Soemantri AG, Lam-Po-Tang PRL, Lindeman R, Wright F. Fragile X mental retardation in an Indonesian Family. *Med.J.Indonesia* 1995; 4:17-23.
41. Faradz SMH, Lam-Po-Tang PRL, Suyitno H, Soemantri AG. Chromosomal abnormalities in mentally retarded boys other than Down syndrome in Indonesian special schools, *Med J. Indonesia* 1996;5: 123-126
42. Faradz Sultana MH, Leigh D, Buckley M, Holden J. Molecular screening for fragile-X syndrome among Indonesian children with developmental disability. *American Journal of Medical Genetics*, 1999;83(4)

43. de Vries BBA, van den Ouweland AMW, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, van Rijn M, Halley DJJ, Sandkuijl LA, Oostra BA, Tibben A, Niermeijer MF. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: An epidemiological and psychological survey. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 660-667.
44. Mazurczak T, Bocian E, Milewski M, Obersztyn E, Stanczak H, Bal J, Szamotulska K, Karwacki MW. Frequency of Fra X syndrome among institutionalized mentally retarded males in Poland. *Am J Med Genet* 1996; 64:184-186.
45. Hagerman RJ, Wilson P, Staley LW, Lang KA, Fan T, Uhlhorn C, Jewell-Smart S, Hull C, Drisko J, Flom K, Taylor AK. Evaluation of school children at high risk for fragile X syndrome utilizing buccal cell FMR-1 testing. *Am J Med Genet* 1994; 51:474-481
46. Sutherland G. Heritable fragile sites on human chromosomes XII . Population Cytogenetics. *Annals of Hum Gen.* 1985; 49:153-61.
47. Faradz SMH, Leigh D, Holden J, Buckley M. Genetic diversity at the *FMR1* locus in the Indonesian population. *Annals of Human Genetics* 2000; 64; 329-339.
48. Zhong N, Liu X, Gou S, Houck GE Jr, Li S, Dobkin C and Brown W T. Distribution of FMR1 and associated microsatellite alleles in a normal Chinese population. *Am J Med Genet* 1994, 51:417-422
49. Richards, R.I., Kondo I, Holman, K., Yamauchi, M., Seki, N., Kishi, K., Staples, A., Sutherland, G.R. and Hori, T. Haplotype Analysis at the FRAXA locus in the Japanese population. *Am.J.Med.Genet* 1994, 51:412-415
50. Faradz Sultana MH, Leggo J, Murray A, Lam-Po-Tang PRL, Buckley MF, Holder JJA. Comparison of FMR1 and FMR2 Alleles in Indonesian and Caucasian Children with Developmental Disabilities and Confirmation of a Specific AGG-interruption Pattern in Asian Populations. *Annals of Human Genetics* , 2001; 65(2); 127-135
51. Faradz SMH, Buckley M, Gasem MH, Hagerman R. Focal areas of a high rate of fragile-X in Indonesia: a preliminary study. *Proceeding Book of International Workshop on Fragile-X and X-linked Mental Retardation, Frascati, Rome, Italy, 19-22 September, 2001.*
52. Faradz Sultana MH, Gasem MH, Siermans E, Hamel B, Hagerman R. A high rate of fragile X in small district of Indonesia can be traced back to one common ancestor. *Proceeding Book of International Conference on Fragile X, Chicago, USA, 17-21 Juli*

RIWAYAT HIDUP

1. DATA PRIBADI

Nama : dr. Sultana M.H. Faradz, PhD
NIP : 130 701 415
Tempat & tanggal lahir : Purbalingga (Indonesia), 2 Februari 1952
Agama : Islam
Status perkawinan : Menikah
Nama suami : dr. Muhammad Hussein Gasem, Ph.D, SpPD-KPTI
Nama anak : 1. Qonita, S.Kom
2. Mayada, SE-Ak
3. Nabely

Alamat :

Kantor

1. Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Undip Jl.Dr.Soetomo 18 Semarang, Tel 62-24-8311523
2. Unit Sitogenetika & Genetika Molekuler, Laboratorium Bioteknologi, Fakultas Kedokteran Undip, GSG Lt II Jl. Dr.Soetomo 14, Semarang, Tel/Fax 62-24-8454714
3. Unit Sitogenetika, Rumah Sakit Telogorejo, Jl. KH.Dahlan, Semarang, Indonesia, Tel 62-24-844 6000 ex 6214, Fax: 62-24-831 7410

Rumah

Jl. Tumpang Raya no.40, Semarang, 50232, Tel 62-24-8317754
E-mail: sultana@indosat.net.id

2. RIWAYAT PENDIDIKAN FORMAL

SD Kristen Purbalingga	lulus th 1964
SMP Negeri I Purbalingga	lulus th 1967
SMA Negeri I Purbalingga	lulus th 1970
Sarjana Kedokteran (Drs. Med) Undip	lulus th 1975
Dokter (Undip)	lulus th 1978
Dokter Ahli Histologi Undip	lulus th 1987
PhD (S3) Medical Genetics, University of New South Wales Australia	lulus th 1998

3. PENDIDIKAN TAMBAHAN

No	Sekolah/Institusi	Lokasi	Bidang	
1	Universitas Terbuka	Semarang	Pendidikan (Akta V)	1985
2	Tottori University	Japan	Electron Microscope & Cytogenetics	1988
3	PAU Bioteknologi- UGM	Yogyakarta	Genetika Molekuler	1988
4	Inter University Center, ITB	Bandung	Cytogenetics	1989
5	Diponegoro University & Vrije Universiteit, Amsterdam	Semarang	Teaching Workshop of the General Clerkship	1989
6	Kobe University	Japan	Cytogenetics	1990
7	PAU Ilmu Hayati- ITB	Bandung	Prenatal Diagnosis	1991
8	Prince of Wales Hospital	Australia	Cancer Cytogenetics	1992
9	Sydney Children Hospital	Australia	Clinical Genetics	1994
10	School of Community Medicine, UNSW Sydney	Australia	Clinical Epidemiology	1995
11	DNA Research Lab. Ongwanada Resource Centre, Kingston	Canada	PCR & DNA sequencing	1996
12	Dept. of Environmental Health & Safety, Queen's University, Kingston	Canada	Workplace Hazardous Materials Information System & Radiation Safety	1997
13	DNA Research Lab. Dept of Psychiatry, Queen's University, Kingston	Canada	Fragile X Mental Retardation	1997
14	Academic Medical Center, Amsterdam University	Netherlands	PAI-1 gene polymorphism	
15	Department of Human Genetics, University Medical Center Nijmegen	Netherlands	X-linked mental retardation	
16	Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders Institute, University of California	USA	Mental retardation & Autism	

4. RIWAYAT PEKERJAAN KEPEGAWAIAN

No.	Pangkat	Golongan	T.M.T	Keterangan
	Asisten mahasiswa bagian Histologi	Honorer	1974-1978	SK Rektor tgl. 01-10-1974
	Penata Muda	III/a	01-01-1979	SK tgl 08-03-1979

3.	Penata Muda Tk. I	III/b	01-04-1982	SK tgl 12-10-1982
4.	Penata	III/c	01-10-1985	SK tgl 19-2-1986
5.	Penata Tk. I	III/d	01-10-1987	SK tgl 30-5-1988
6.	Pembina	IV/a	01-10-1993	SK 27-05-1994
7.	Pembina Tk I	IV/b	01-10-2003	SK 13 -02-2004

JABATAN FUNGSIONAL DOSEN

No.	Jabatan Fungsional Dosen	T.M.T	Keterangan
1.	Asisten Ahli Madya	01-01-1979	SK tgl 08-03-1979
2.	Asisten Ahli	01-04-1982	SK tgl 12-10-1982
3.	Lektor Muda	01-10-1985	SK tgl 19-02-1986
4.	Lektor Madya	01-10-1987	SK tgl 30-05-1988
5.	Lektor Kepala Madya	01-10-1991	Peraturan lama
7.	Lektor Kepala	01-01-2001	Peraturan baru : Inpassing
8.	Guru Besar	01-10-2003	SK tgl 30-09-2003

JABATAN NON STRUKTURAL

1. Staf Pengajar Bagian Histologi FK Undip 1979-sekarang
2. Staf Pengajar Genetika Kedokteran/ Genetika Molekuler Program Pasca Sarjana (S2 dan S3) Undip 1999-sekarang
3. Ketua Unit Molekuler dan Sitogenetika, Laboratorium Bioteknologi Kedokteran FK Undip 1999- sekarang.
4. Staf Pengajar Program Studi Keperawatan FK Undip 2001-sekarang
5. Supervisor Laboratorium Sitogenetika dan Konselor Genetik di RS. Telogorejo, Jl. KH. Dahlan Semarang, 1990-sekarang
6. Koordinator Klinik Genetika Rumah Sakit Dr. Kariadi/FK Undip 2003-sekarang
7. Wakil Ketua Tim Penyesuaian Kelamin RS. Dr. Kariadi/FK Undip 2003-sekarang

5. KEANGGOTAAN DALAM KELOMPOK ILMIAH/PROFESI

1. Anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
2. Anggota Persatuan Ahli Anatomi Indonesia (PAAI)
3. Anggota Human Genetics Society Australasia (HGSA)
4. Anggota American Society of Human Genetics (ASHG)
5. Anggota Australasian Society of Cytogeneticist (ASOC)
6. Anggota Perhimpunan Alergi dan Imunologi Indonesia
6. Anggota Tim Cangkok Sumsum Tulang
6. Anggota Tim Operasi Penyesuaian Kelamin RSDK/FK Undip
7. Anggota Konsorsium Bioteknologi Indonesia

6. PENGALAMAN DI BIDANG PENELITIAN

Karya Ilmiah tidak dipublikasi/dalam persiapan

1. Pengaruh pemberian Depo Provera pada organ genitalis kera betina diteliti secara histologi, 1983. Tidak dipublikasi (*co-author*)
2. Perubahan struktur histologi saluran kencing kelinci setelah diberi daun tempuyung (*sonchus arvensis*), tidak dipublikasi. 1986 (*author*)
3. Perubahan struktur Histologi jaringan otot kelinci pada daerah penyuntikan dengan suntikan "Madecassol". Sebagai karya akhir untuk menerima ijazah ahli Histologi dari Universitas Diponegoro 1987 (*single author*)
4. Pengaruh pemberian minyak kelapa terhadap pembuih darah koroner kelinci, 1988 (*co-author*)
5. Analisis Sitogenetika pada penderita sindrom Down di Semarang. Laboratorium Bioteknologi FK Undip, 2000 (*author*)
6. Korelasi antara usia ibu saat melahirkan dengan kejadian sindrom Down. Laboratorium Bioteknologi FK Undip, 2000 (*author*)
7. Genetic relationships between Indonesian ethnic groups. Analysis of Y-chromosome polymorphisms, 2003-sekarang (*co-author*)
8. Is the 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene associated with outcome of severe Dengue virus infection? 2003-penelitian masih berjalan (*co-author*), 2004
9. Identifikasi sindrom retardasi mental fragile-X dengan pendekatan metoda baru, sederhana, murah dan cepat menggunakan tes antibodi pada preparat darah hapus dan akar rambut. Laboratorium Bioteknologi FK Undip. Penelitian masih berjalan, 2004 (*co-author*)

Karya Ilmiah dipublikasi di jurnal nasional

1. Gambaran Histologik trakhea dan lambung kelinci setelah diberi injeksi Bisolvon, Majalah Kedokteran Diponegoro tahun 1980 No 12/4 (*author*)
2. Gambaran histologik testis marmot setelah diberi suntikan Cimetidine. Dibacakan pada konggres Perŕatuan Ahli Anatomi tahun 1987 di Bandung dan Majalah Kedokteran Diponegoro no 22/4 tahun 1987 (*author*)
3. Struktur histologis kelenjar prostat kelinci setelah pemberian Reserpin selama 1 bulan. Majalah Kedokteran Diponegoro, 1988 No 3: 125-131 (*co-author*)
4. Aspek sitogenetik pada leukemia. Majalah Kedokteran Diponegoro, vol 27no.1, 1992 (*single author*)
10. Kelainan Sitogenetik dan Anatomi Sindrom Down Mosaicism. Majalah Kedokteran YARSI, vol 2 no.1, Januari 1994. (*single author*)

11. Cytogenetic Pattern of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the Yogyakarta and Central Java Province, Indonesia. *Medical Journal of Indonesia* vol 3 no.4, 1994. (co-author)
12. Fragile X Mental Retardation in an Indonesian Family. *Medical Journal of Indonesia* vol 4 no.1, 1995. (author)
13. Konseling Genetika. *Majalah Kedokteran YARSI*, vol 3no.3 September 1995:50-56 (single author)
14. Kelainan genetic dan anomali kromosom penderita celah bibir dan langit-langit. *Jurnal Kedokteran YARSI* vol4 no.1 Januari 1996: 73-81 (single author)
15. Sindrome Down diinjau secara umum. *Buletin Catur Wulan Dharma Bhakti*, Sept 1996 (single author)
16. Chromosomal abnormalities in mentally retarded boys other than Down's syndrome in Indonesian special schools. *Medical Journal of Indonesia* vol.5 no.3 September 1996. (author)
17. Cytogenetic study of infant and children with congenital malformation in Semarang. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, vol. 4 No.2, 1996 (single author)
18. Pembuatan preparat metode A-O-D-O untuk melihat struktur intraseluler hati mencit dengan Scanning Electron Microscope. *Majalah Kedokteran Diponegoro* 1989, No 24: 109-114. (co-author)
19. Penyakit neurogenetik Trinucleotide Repeat Expansion (TRE). *Epilepsi* vol 4 no.1, 1999 (single author)
20. Studi sitogenetik dan molekuler pada anak-anak dengan retardasi mental di kotamadia Semarang (dengan perhatian khusus pada sindrom fragile X). *Jurnal Kedokteran YARSI* vol 7 no.3, 1999 (single author)
21. Diagnosis Mikroskopik dan Molekuler FRAXA dan FRAXE pada Anak dengan Gangguan Perkembangan. *Media Medika Indonesiana* vol 34 no. 4, 1999 (co-author)
22. Frekuensi fragile-X pada anak-anak retardasi mental di kecamatan Semin, kabupaten Gunung Kidul , Yogyakarta, *Media Medika Indonesiana* vol 38 no.4 , 2003 (author)
23. Penampilan fragile site dalam dua media kultur yang berbeda, *Jurnal Kedokteran Yarsi*, Oktober 2004 (in press) (co-author)

Karya Ilmiah dipublikasi di jurnal internasional

1. Fine Structure of Chromosomes Optical and Electron Microscopic Observation. *Medicine Philosophica* 1990, 9:928-937. (co-author)
2. Karyotype Technique of Human Lymphocyte with Two Types of Hypotonic Treatment. *ICMR Annals* vol. 10 1990, suppl. 2, International Center for Medical Research, Kobe University School of Medicine. (author)

3. Fluorescent Staining for Human Somatic Chromosome. ICMR Annals vol. 10 1990, suppl. 2, International Center for Medical Research, Kobe University School of Medicine (*author*)
4. Molecular screening for fragile-X syndrome among Indonesian children with developmental disability. American Journal Medical Genetics, vol 83 No.4, April 1999 (*author*)
5. Genetic Diversity at the FMR1 Locus in the Indonesian Population. Annals of Human Genetics 2000, 64: 329-339 (*author*)
6. Comparison of FMR1 and FMR2 Alleles in Indonesian and Caucasian Children with Developmental Disabilities and Confirmation of a Specific AGG-interruption Pattern in Asian Populations. Annals of Human Genetics , 2001; 65(2); 127-135 (*author*)
7. Genetic diversity at the FMR1 locus in 10 ethnic groups of Indonesia. American Journal of Physical Anthropology 2001, suppl 32;63 (*author*)

Karya ilmiah dipublikasi dalam bentuk buku/proceeding

Presentasi Nasional

1. Pengaruh pemberian “nephrolit” kapsul pada saluran kemih kelinci diteliti secara histologi. Dibacakan pada Seminar dan pameran obat tradisional di Purwokerto 1985 (*author*)
2. Gambaran histologik testis marmot setelah diberi suntikan cimetidine. Dibacakan pada Kongres Persatuan Ahli Anatomi tahun 1987 di Bandung (*author*)
3. Pengalaman penelitian uji toksisitas obat tradisional di FK Undip. Dibacakan pada Seminar penelitian dan pengembangan obat tradisional Jawa Tengah, Semarang 21 Januari 1989. (*author*)
4. Cytogenetic aspect of congenital anomalies. Seminar and Workshop on Medical Genetics. Kerja sama Undip-Prince of Wales Hospital, Australia. Semarang June 14-16, 1993 (*author*)
5. Kelainan genetik dan anomali kromosom penderita celah bibir dan langit-langit. Seminar pada Penanganan Terpadu penderita celah bibir dan langit-langit. PDGI, Semarang, November 25-26, 1994. (*author*)
6. Etiologi Genetik Perawakan Pendek. PIB-IKA XIII-Endocrinologi, Semarang 17 Maret, 1999 (*author*)
7. Fragile X Mental Retardation and Fragile X Chromosomes in the Indonesian Population. *Seminar Eijkman Institute for the Molecular Biology, Jakarta* October 28, 1999(*author*)
8. Molecular diagnosis of mental retardation. *Seminar and workshop on Molecular Biology, Semarang*, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang, May 30, 2000 (*author*)

9. Candidate Genes in The Aetiology of Folate Preventable NTD. *Symposia "Folic acid, from vitamin to drug"* in Semarang April 21, 2001; Bandung April 24, 2001; Surabaya June 9, 2001; Medan June 12, 2001 dan Palembang July 3, 2001 (*author*)
10. Sindrom Fragile X di Indonesia. Seminar on Fragile X Mental Retardation, Autism and related disorders, 19 Januari 2002 (*author*)
11. Aspek Genetik Autisme. Seminar on Fragile X Mental Retardation, Autism and related disorders, 19 Januari 2002 (*author*)
12. Konseling Genetika untuk keluarga dengan penyakit genetik. Seminar on Fragile X Mental Retardation, Autism and related disorders, 20 Januari 2002 (*author*)
13. Sitogenetik dan Penyakit Genetik. Workshop on Fragile X Mental Retardation, Autism and related disorders, 21-23 Januari 2002 (*author*)
14. Aplikasi sitogenetika dan genetika molekuler di bidang penyakit dalam. Pertemuan Ilmiah Tahunan ke VI PAPDI Cabang Semarang, 30 Agustus 2002 (*author*)
15. Aspek genetik penyakit kardiovaskuler. 2nd Mini Cardiology update, Semarang 26 Oktober 2002 (*author*)
16. Cacat bawaan dan problematikanya, simposium untuk awam, Semarang, 12 Januari 2003. (*author*)
17. Genetic assessment and pedigree analysis, The Indonesian Course in Genetic Counseling, Semarang, January 15-18, 2003 (*author*)
18. Cytogenetic analysis and genetic counseling, The Indonesian Course in Genetic Counseling, Semarang, January 15-18, 2003 (*author*)
19. Genes and diseases, The Indonesian Course in Genetic Counseling, Semarang, January 15-18, 2003 (*author*)
20. Genomic approaches to atherosclerosis susceptibility, Cardiology update III, Semarang, March 9, 2003 (*author*)
21. Evaluasi genetik autisme, dengan referensi khusus pada sindrom fragile X, Kongres Nasional Autisme, Jakarta, 2-4 Juli 2003 (*author*)
22. Molecular and Cytogenetic of Fragile X syndrome. Seminar and workshop on Recent advances in the diagnosis of malignancy, genetic and infectious diseases, a molecular-cytogenetic and immunocytochemistry approach, in collaboration with Erasmus University, Rotterdam and Prince of Wales Hospital Sydney, Semarang 17-19 Juni 2003 (*author*)
23. Detection of Philadelphia chromosome in leukemia. Seminar and workshop on Recent advances in the diagnosis of malignancy, genetic and infectious diseases, a molecular-cytogenetic and immunocytochemistry approach, in collaboration with Erasmus University, Rotterdam and Prince of Wales Hospital Sydney, Semarang 17-19 Juni 2003 (*author*)

Genetic, from basic to clinic with focus on prenatal diagnosis, in collaboration with UMC Nijmegen, Semarang, February 20-23, 2004 (*author*)

26. Sexual ambiguity in Semarang, a cytogenetic approach. Seminar and workshop on ambiguous Genitalia, in collaboration with Erasmus University, Rotterdam, Semarang 8-10 March 2004. (*author*)

Presentasi Internasional

1. Chromosomal abnormalities among relatives of familial acute leukemia. International Scientific Meeting of Hematologist from South-East Asian Countries, Medan, December 1-3, 1993.(*co-author*)
2. Extramedullary involvement of chronic myelocytic leukemia: evolution to an aggressive phase? International Scientific Meeting of Hematologist from South-East Asian Countries. Medan, December 1-3, 1993 (*co-author*)
3. Cytogenetic profile of leukemia patients and its relation to diagnosis and prognosis. Asia Pacific Conference on Medical Genetics, Jakarta, October 1995:77 (*co-author*)
4. Molecular screening for fragile-X syndrome among Indonesian children with developmental disability. Eighth International Workshop on Fragile X syndrome and X-linked mental retardation, Picton, Canada 17-22 August, 1997 (*author*)
5. Comparison of *FMR1* and *FMR2* alleles in male Indonesian and Caucasian children with developmental disability: Confirmation of a specific AGG-interruption pattern in Asian populations. Proceeding (abstract) of Sixth International Fragile X Conference, North Carolina USA, July 26-29, 1998 (*author*)
6. *FMR-1* repeat array structures and flanking markers in ten different ethnic groups of the Indonesian population. Proceeding (abstract) of Sixth International Fragile X Conference, North Carolina, USA, July 26-29, 1998 (*author*)
7. Fragile X chromosome and fragile X syndrome in the Indonesian population, Seminar at Department of Human Genetics, University Medical Center St. Radboud/Nijmegen University, The Netherlands, September 26, 2000.(*author*)
8. Genetic diversity at the *FMR1* locus in 10 ethnic groups of Indonesia, invited speaker for the Symposium "Understanding the Populational History of South Asia and Oceania. How informative are genetic studies on the contemporary indigenous populations?". Annual Meetings of American Association of Physical Anthropologist. Kansas City, USA, March 28-31, 2001 (*author*)

9. Allelic diversity at *FMR1*, DXS548 and FRAXAC1 in ten Indonesian sub-populations: high prevalence fragile X premutation in an isolated island, presented in 10th International Workshop on Fragile X and X-Linked Mental Retardation, Frascati (Italy), 19 - 22 September 2001 (*author*)
10. Focal areas of a high rate of fragile X in Indonesia: a preliminary study, presented in 10th International Workshop on Fragile X and X-Linked Mental Retardation, Frascati (Italy), 19 - 22 September 2001 (*author*)
11. A high rate of fragile X in small district of Indonesia can be traced back to one common ancestor. International Conference on fragile X in Chicago 17-21 July, 2002 (*author*)
12. Fragile X mental retardation in indonesia, caring and awareness. Invited speaker as a faculty member for the international panel in International Fragile Conference, Chicago 17-21 July, 2002 (*author*)

Penelitian yang masih sedang berjalan

1. Y chromosome polymorphism in the Indonesian population with Prince of Wales Hospital/ University of New South Wales, Sydney, Australia
2. PAI-1 gene polymorphism in Dengue hemorrhagic fever with Amsterdam Medical Center/Slotervaart Hospital The Netherlands
3. X-linked mental retardation with Department of Human Genetics, University Medical Center St. Radboud, Nijmegen University, The Netherlands
4. The applicability of clinical, endocrinological and molecular diagnostics in the evaluation of patients with sexual differentiation disorders, dengan Erasmus Medical Center, Rotterdam The Netherlands
5. Identifcation of culprit genes and epidemiology of autism spectrum disorders, dengan Ongwanada Resource Centre/Queen's University, Canada

Aktivitas Sosial

1. Tim Medis SLB Dharma Bhakti, Semarang (sejak tahun 1999)
2. Tim Medis YPAC, Semarang (sejak tahun 1999)
3. Pembawa acara Program Kesehatan Masyarakat untuk materi Genetik pada RRI Semarang (2004)

Piagam Penghargaan (Award)

1. Scientific Article Writing Program. URGE Project 1999/2000, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, Indonesia untuk publikasi penelitian dengan judul Molecular screening for fragile-X syndrome among Indonesian children with developmental disability pada American Journal Medical Genetics, vol 83 No.4, April 1999
2. Satya Lencana Karya Satya 20 tahun dari Presiden Republik Indonesia, 10 Agustus 2002