

Peranan Amniosentesis Untuk Menetapkan Kelainan Genetik¹⁾

Oleh: Ibnu Pranoto

Laboratorium Kebidanan dan Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah
Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Ibnu Pranoto — *The role of amniocentesis in genetic anomaly detection*

Since the beginning of the Landsteiner era, genetics has been developing tremendously. Genetics now is used in genetic counselling, genetic screening and in the management of genetic disorders or diseases due to the fast technological development during the last two decades.

Amniocentesis, one of the products of this technological development, is indeed valuable, as it can detect any chromosomal abnormality of the fetus in utero, thus genetic defects among babies, can be prevented.

By taking 10–20 ml of amniotic fluid during 14–16 weeks of gestation by amniocentesis, disposed fetal cells in the fluid can be immediately cultured. After 2–3 weeks, chromosomal analysis can be undertaken to make its karyotype. Other than the above benefit, amniocentesis can also be used for detection of any biochemical abnormality of the fetus, thus early prevention of biochemical disorders among babies can be done.

With the application of amniocentesis as one of the diagnostic tools which continuously improves, its benefits help human beings in the prevention of birth defects and in counselling couples who are expecting healthy babies in their marriage.

To extend the beneficial aspect of amniocentesis to grass-root level, improvement of knowledge and skills of amniocentesis of practitioners is mandatory.

Key Words: amniocentesis – amniotic cell culture – chromosomal analysis – genetic counselling – prevention of birth defects

Jarum telah banyak digunakan untuk disuntikkan pada cavum amnii untuk mengambil cairan amnion atau amniosentesis, dan telah dikenal sejak tahun 1981. Tindakan amniosentesis pada kasus polihidramnion dengan sukses dilakukan pada tahun 1919 (Milunsky, 1979). Setelah ditemukan pemakaian sinar X, amniosentesis digunakan untuk menentukan lokasi placenta dengan amniografi. Pemakaian amniosentesis pada penentuan diagnosis prenatal penyakit genetik telah dilaporkan pertama kali dalam analisis cairan amnion pada kasus Rh-isoimmunisasi dan sel cairan amnion untuk determinasi seks janin (Milunsky, 1979). Peranan amniosentesis dalam mencegah penyakit genetik telah menjadi kenyataan (Fuchs, 1971). Steele dan Breg (1966) telah melakukan pemeriksaan

1) Diajukan pada PIT PGMI (Perhimpunan Genetika Manusia Indonesia) tgl. 28–29 Juli 1989 di Surabaya

kultur dan *karyotyping* pada sel cairan amnion. Tetapi penerapan cara diagnostik ini perkembangannya lambat disebabkan oleh berbagai alasan, di antaranya karena perhatian pelayanan kesehatan diprioritaskan pada pencegahan penyakit non-genetik.

Menentukan lokalisasi plasenta perlu dilakukan, sebab kalau tidak, pada tindakan pungsi dapat terkena. Placenta terletak di sebelah anterior atau di fundus uteri dari 70% kasus (Paul *et al.*, 1963). Sebelum pemeriksaan dengan ultrasonografi, maka pada amniosentesis 6,6% menghasilkan cairan amnion yang mengandung darah, karena plasentanya tertusuk (Milunsky, 1979). Ultrasonografi, dapat mengurangi terjadinya hasil cairan amnion yang mengandung darah sebesar 4-10 kali lipat (Kerenyi & Walker, 1977; Miskin *et al.* 1974). Keuntungan pemakaian ultrasonografi sebagai berikut:

- a. keberhasilan amniosentesis lebih besar,
- b. pungsi yang dilakukan lebih sedikit,
- c. pengulangan lebih sedikit,
- d. upaya mendapat diagnosis lebih besar,
- e. risiko komplikasi kehamilan lebih sedikit,
- f. menurunkan frekwensi perdarahan fetomaternal.

TEKNIK AMNIOSENTESIS

Menjelang umur kehamilan 20 minggu, angka kegagalan dan komplikasi amniosentesis transvaginal lebih tinggi bila dibandingkan dengan transabdominal (Milunsky, 1979). Scrimgeour (*dalam* Emery, 1973) menyatakan bahwa pada tindakan amniosentesis yang dilakukan sebelum kehamilan 10 minggu, exocelum dengan bahan kandungan musin sangat sulit diaspirasi.

Risiko dilakukan tindakan amniosentesis secara transvaginal pada awal trimester kedua berupa infeksi dan abortus. Amniosentesis transabdominal pertama kali digunakan untuk mendekati prenatal penyakit Rh (Freda, 1965; Queenan, 1966; Fuchs, 1971) dan kemudian untuk pemeriksaan genetik pada trimester kedua (Milunsky, 1979; Emery, 1973). Penderita disuruh kencing dahulu, karena bisa terjadi yang diaspirasi bukan cairan amnion tetapi urine, dan berbaring telentang pada meja periksa. Dengan pemeriksaan manual diraba fundus uteri diatas symphysis pubis. Kulit perut bagian bawah dipreparasi dengan sabun, dilanjutkan dengan cairan antiseptik alkohol. Jarum amniosentesis ditusukkan pada dinding abdomen di tempat yang sudah ditetapkan sebelumnya, jarum diarahkan tegak lurus menuju ke pusat rongga uterus. Setelah masuk ke dalam cavum uteri, mandrin dilepas dan cairan amnion diaspirasi 20 ml. Beberapa tetes cairan amnion yang diaspirasi tersebut secara rutin diteteskan pada *test strip* untuk menentukan urine, pH, protein dan glukosa. Biasanya pH cairan amnion netral, dijumpai protein dalam jumlah sedikit, kadar glukosa cairan amnion biasanya lebih kecil dari kadar dalam serum ibu, tetapi lebih besar dari kadar dalam urine. *Test strip* lain juga ada yang untuk pemeriksaan berat jenis dan ada tidaknya urea, bilirubin dan sebagainya. Kira-kira 1 ml cairan amnion harus dimasukkan dalam tabung test terpisah untuk pemeriksaan alpha-fetoprotein. Banyak laboratorium yang meminta agar pengiriman sampel cairan amnion tetap pada *sputi* yang digunakan untuk melakukan aspirasi cairan pada

amniosentesis, untuk menghindari hilangnya sel dan risiko kontaminasi (Milunsky, 1979).

Umumnya dianjurkan untuk tidak melakukan pengulangan amniosentesis lebih dari dua kali pungsi dalam tenggang waktu antara 7–14 hari *interval*, tetapi semuanya tergantung pada ukuran uterus, umur kehamilan serta derajat risiko genetiknya.

TEKNIK PEMERIKSAAN KULTUR

Karakteristik cairan amnion, yang diperiksa di bawah mikroskop segera setelah amniosentesis dilaksanakan, adalah gambaran *pleomorphisme seluler*. Berjenis sel yang berganda ini tampak melekat pada tabung kultur dalam waktu 12–24 jam pembuatan media. Ada 4 macam jenis sel cairan amnion yang dapat diamati, yaitu sel parabasal, sel *blue intermediate*, sel squamosa tak berinti tercat biru dan sel tak berinti tercat jingga pada cairan amnion yang diaspirasi pada akhir trimester ketiga. Setelah beberapa hari dalam kultur, beberapa sel cairan amnion menghilang. Selama dua minggu pertama kultur, didapat sel epitheloid, *fibroblast-like* dan jenis sel cairan amnion yang spesifik (Milunsky, 1979). Sel cairan amnion berasal dari fetus dan dilepaskan dari kulit janin dan amnion. Sel epithelial kemungkinan berasal dari kulit, apparatus urogenitalis, apparatus digestivus, apparatus respiratorius, conjunctiva janin dan amnion. Sel epitheloid dan fibroblas dalam kultur memperlihatkan sifat perubahan yang berbeda. Sel fibroblas mudah dikultur dan dapat dipertahankan dalam jangka waktu yang lama, sedang sel epitheloid kalau dikultur hasilnya jelek (Milunsky, 1979).

Pada usia kehamilan 16 minggu didapat jumlah 1,2 juta sel/ml cairan amnion yang dapat dikultur (Fuch, 1971). Jumlah sel yang mampu hidup makin sedikit sesuai dengan umur kehamilan. Beberapa peneliti telah menyimpulkan bahwa pembiakan dengan sukses sel cairan amnion berkaitan erat dengan usia gestasi, terutama pada kehamilan awal. Banyak dijumpai teknik yang berbeda dan modifikasi yang telah diketahui untuk melakukan kultur sel cairan amnion. Apabila proses kultur tersebut dilakukan secara cepat, maka dapat diturunkan pertumbuhan sel *aberrant*, yang menurunkan kemungkinan timbulnya mosaik dan menghindari tripsinasi. Beberapa peneliti lebih suka menumbuhkan sel secara langsung pada *objectglas*, kemudian melakukan analisis sitogenetik pada kultur primer. Jika hanya dibutuhkan analisis kromosom, maka teknik di atas yang digunakan.

Adapun penyebab utama kegagalan dalam kultur sel cairan amnion ini meliputi:

- a. pertumbuhan sel yang jelek,
- b. yang teraspirasi bukannya cairan amnion tetapi urine,
- c. cairan amnion disentrifugasi sedang supernatannya yang dikirim untuk kultur,
- d. kontaminasi bakteri, jamur atau mikoplasma pada sel-sel cairan amnion,
- e. kegagalan dalam transportasi sampel,
- f. sampel mengandung darah tanpa ada cairan amnion,
- g. kegagalan sel membawa tripsin,
- h. kesalahan laboratoris.

SAAT MELAKUKAN TINDAKAN AMNIOSENTESIS

Tindakan amniosentesis untuk pemeriksaan genetik paling baik dilakukan pada saat umur kehamilan antara 14–16 minggu (Milunsky, 1979). Apabila dilakukan lebih dini dari umur kehamilan 14 minggu, maka lebih sulit mengerjakannya dan lebih berbahaya. Bila dilakukan sesudah kehamilan 16 minggu, maka memperlambat waktu diagnosis, sehingga kemungkinan terjadinya kelainan genetik masih bisa timbul. Amniosentesis yang dilakukan pada umur kehamilan 28 minggu misalnya, dapat menimbulkan kelainan genetik trisomi 18 pada umur 30 minggu. Adapun volume cairan amnion yang diaspirasi dianjurkan sebesar 10–20 ml, karena bila terlalu sedikit yang diaspirasi akan menyebabkan kemungkinan komplikasi kehamilan, sedang bila melebihi 20 ml menimbulkan lebih sering komplikasi pada bayi.

KONSULTASI GENETIKA

Sebelum dilaksanakan diagnosis prenatal, maka penderita atau idealnya bersama suaminya harus diberi penyuluhan mengenai:

- a. gangguan yang dapat menyebabkan terjadi risiko yang lebih berat,
- b. kambuhnya risiko gangguan,
- c. metoda deteksi heterozygot diagnosis prenatal (Verp & Simpson 1983).

Untuk hal ini semua maka dokter yang melakukannya harus sudah mempunyai diagnosis yang spesifik dan akurat, mengetahui pola pewarisan ciri dalam keluarga penderita, serta harus mampu memberikan keterangan yang mudah ditangkap dan dipahami penderita.

Kecadaan kecemasan, rasa tegang maupun penolakan seringkali mengakibatkan penderita sulit menangkap dan menerima informasi yang diberikan. Dokter selain memberikan gambaran risiko yang mungkin dapat terjadi pada penderita maupun keluarganya, juga harus membandingkan dengan risiko yang ditimbulkan oleh penyakit genetik lain. Alternatif reproduksi dapat meliputi abortus medicinalis, inseminasi artifisial atau bahkan sterilisasi (Verp & Simpson, 1983).

PERANAN AMNIOSENTESIS DALAM DIAGNOSIS

Kecuali pada penyakit Rh maka alasan terbanyak dilakukannya amniosentesis adalah skrining prenatal untuk abnormalitas sitogenik. Keadaan yang sangat memerlukan diagnosis prenatal melalui amniosentesis ini mencakup:

- a. *Carrier* atau istri *carrier* dari translokasi D/D yang seimbang dan *carrier* penyakit terangkai kelamin (*sex-linked disease*) yang berat,
- b. wanita yang sebelumnya mempunyai anak aneuploidi,
- c. wanita dalam kelompok usia lebih 35 tahun (Queenan & Adam, 1965).

Indikasi utama dilakukan amniosentesis mencakup (Verp & Simpson, 1983):

- a. Abnormalitas kromosom, usia ibu yang terlalu tua, riwayat abnormalitas kromosom pada bayi sebelumnya (trisomi, 45,X, 47,XXX, 47,XX+18), tri-

somi dengan autosom yang tidak diketahui sebelumnya, delesi kromosom, aneuploiditas (trisomi 21) pada keluarga yang lain, translokasi dan inversi.

- b. *Mendelian disorder*: penyakit Tay-Sachs (hexoaminidase A), sindroma Meckel, *adrenal 21-hydroxylase deficiency (HLA linkage)*.
- c. *Multifactorial disorder*, defek tuba neural, omfalokel, hidrosefalus, mikrosefalus.

Namun demikian, diagnosis prenatal melalui amniosentesis kurang dapat dipercaya hasilnya dan meliputi:

- a) mosaikisme yang tidak terdeteksi,
- b) gemelli,
- c) varian normal yang dapat abnormal,
- d) kontaminasi dengan sel lain,
- e) poliploidi.

RISIKO DAN KOMPLIKASI AMNIOSENTESIS

Tindakan amniosentesis mempunyai risiko terhadap ibu maupun janin. Risiko terhadap ibu secara aktual sangat rendah. Komplikasi amnionitis, seperti yang dilaporkan oleh *National Institute of Child Health and Human Development*, mencapai 0,1%. Komplikasi ibu yang bersifat ringan mencakup: *spotting* vaginal bersifat sementara, kebocoran cairan amnion terjadi pada 2–3% kasus, sedang risiko janin yang utama berupa perdarahan, terkena pungsi, abortus spontan serta kematian janin sebagai akibat mekanisme tidak langsung seperti oklusi, hematoma funiculus umbilicalis, pelepasan placenta, persalinan prematur, dan pada trauma berat dapat terjadi fistula ileocutaneus dan gangren lengan (Milunsky, 1979).

KESIMPULAN

Amniosentesis sebagai salah satu jenis tindakan dengan sendirinya mempunyai aspek keuntungan, kerugian ataupun keterbatasan. Peranan amniosentesis dalam diagnosis prenatal kelainan genetik ternyata sangat penting untuk mencegah terjadinya cacat genetik pada bayi baru lahir yang cenderung makin meningkat di masa mendatang. Tindakan amniosentesis menuntut beberapa persyaratan khusus yang meliputi perlunya penyuluhan genetik, ketrampilan dan pengetahuan yang cukup, serta sarana dan prasarana yang memenuhi syarat. Walaupun demikian, amniosentesis tidak begitu dapat dipercaya pada beberapa keadaan.

KEPUSTAKAAN

- Emery, A. E. H. 1973 *Antenatal Diagnosis of Genetic Disease*, 4th ed. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Freda, V. J. 1965 The Rh problem in obstetrics and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2:292-311.
- Fuchs, F. 1971 Volume of amniotic fluid at various stage of pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 9:449-56.
- Kerenyi, T. D., & Walker, B. 1977 Meconium staining of amniotic fluid at midtrimester amniocentesis by ultrasound scanning. *Obstet. Gynecol.* 5:61-72.

- Milunsky, A. 1979 *Genetic Disorder and the Fetus*. Plenum Press, New York.
- Miskin, M., Doran, T. A., & Rudd, N. 1974 Use of ultrasound for placental localization in genetic amniocentesis. *Obstet. Gynecol.* 43:872-82.
- Paul, J. D., Gahres, M. G., & Alpert, S. W. 1963 Placenta localization using CR tagged erythrocytes. *Obstet. Gynecol.* 21:33-43.
- Queenan, J.T 1966 Amniocentesis and trans-amniotic fetal transfusion for Rh disease. *Clin. Obstet. Gynecol.* 9:491-502.
- , & Adams, D. W. 1965 Amniocentesis for prenatal diagnosis of erythroblastosis fetalis. *Obstet. Gynecol.* 25:302-14.
- Steele, M. W., & Breg, W. R. 1966 Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1:383-91.
- Verp, M. S., & Simpson, J. L. 1983 Monitoring and detection of genetic disorders, *dalam* N. H. Lauersen (ed.): *Modern Management of High-Risk Pregnancy*, pp. 19-55. Plenum Med. Book Co., New York.
-