

Beberapa Hal Dalam Penyuluhan Genetik¹⁾

Oleh: Hartono²⁾

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Hartono — *Genetic counselling*

Genetic counselling is a relatively new medical activity. There are some conditions that usually need genetic counselling. The classification of genetic disorders, their mode of inheritance and the method of establishing the diagnosis must be well understood before giving the counselling. The mode of inheritance of genetic disorders and some difficulties in the diagnosis need special attention. Chromosomal disorders and embryopathies have been shortly explained as well.

Finally, a short explanation of prenatal diagnosis, carrier detection and some methods of treating genetic disorders have been proposed so that genetic counselling can be given effectively.

Key Words: genetic counselling — genetic disorders — genetic disorders — prenatal diagnosis — carrier detection.

PENGANTAR

Penyuluhan genetik merupakan kegiatan medis yang relatif baru. Sekarang peranan penyakit hereditas dalam patologi menjadi amat penting. Diperkirakan di negara-negara maju 20% dari mortalitas bayi di bawah umur 1 tahun adalah akibat kelainan malformatif. Kira-kira 3 sampai 4% bayi yang lahir menderita salah satu kelainan malformatif. Angka tersebut belum terhitung untuk penderita penyakit metabolik (Lamy, 1975).

Di negara-negara maju, dengan adanya kesadaran masyarakat dan kemajuan ilmu pengetahuan, telah berkembang pelayanan penyuluhan genetik. Di Amerika pada tahun 1957 hanya ada 13 pusat kesehatan yang dilengkapi dengan unit penyuluhan genetik. Pada tahun 1974 telah terdapat lebih dari 350 pusat pelayanan genetik (Hammons *et al.* dalam Kelly, 1977). Jumlah ini terus berkembang, tetapi tetap tidak mencukupi berhubungan dengan banyaknya kasus. Diperkirakan 10—25% pemasukan penderita ke bagian pediatri me-

1) Dikemukakan pada Pertemuan Ilmiah Bagian Preklinik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, tanggal 26 September 1981.

2) Sekarang bekerja di Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

rupakan kasus yang jelas mempunyai penyakit dengan penyebab genetik, dan hanya sedikit yang memperoleh pelayanan penyuluhan genetik (Fraser dalam Kelly, 1977).

KEADAAN YANG MEMERLUKAN PENYULUHAN GENETIK

Beberapa keadaan yang biasanya dimintakan penyuluhan genetik adalah (Robert & Plauchu, 1977):

1. Penyuluhan sebelum perkawinan

Keadaan ini misalnya apabila:

- salah satu calon pasangan menderita cacat yang diketahui diwariskan,
- kedua calon pasangan menderita cacat serupa, misalnya keduanya buta, tuli, lumpuh,
- dalam keluarga calon pasangan ada satu atau lebih penderita invalid baik fisik maupun mental,
- perkawinan yang ada atau yang akan berlangsung adalah perkawinan keluarga (konsanguin, *inbreeding*).

2. Pasangan steril

Selain penderita sindroma Turner dan Klinefelter, masih banyak kasus sterilitas sebagai akibat kelainan kromosom yang secara fenotipik normal. Misalnya pada oligospermia sering ditemukan adanya translokasi kromosom ekuilibrium, sehingga terjadi hambatan spermatogenesis. Pada wanita gangguan ini berupa hambatan ovogenesis.

3. Abortus spontan berulang

Abortus spontan berulang sering akibat kelainan kromosomik pada fetus. Pada kedua orang tuanya mungkin ditemukan adanya kelainan kromosom yang minim yang secara fenotipik adalah normal.

4. Kelahiran anak cacat

Adanya kelahiran anak cacat penting ditentukan asal anomalnya dan risiko rekurensinya. Pada penyakit trisomi 21 (mongolisme, sindroma Down) telah diketahui bahwa frekuensinya akan meningkat sesuai dengan kenaikan umur maternal pada saat kehamilan.

Di negara-negara maju kehamilan pada ibu-ibu yang berumur lebih dari 35 tahun juga dimintakan konsultasi genetik, yaitu untuk deteksi kemungkinan adanya trisomi 21 pada bayi yang dikandung.

5. Adanya anak dengan penyakit molekuler

Termasuk di sini misalnya gangguan metabolisme, gangguan penjendalan darah, gangguan hemoglobin dan gangguan imunoglobulin.

6. Adanya anak atau orang dewasa dengan penyakit degeneratif

Penyakit degeneratif dapat mengenai sistem saraf, sistem otot serta alat-alat sensoris.

PEMBAGIAN PENYAKIT GENETIK

Untuk memberikan penyuluhan genetik haruslah ditegakkan diagnosa pasti. Kenyataan tanpa diagnosa yang akurat dan pengetahuan genetik yang memadai tidak dapat diberikan penyuluhan genetik (Kelly, 1977). Untuk ini harus diketahui berbagai anomali malformatif yang mungkin terdapat. Secara garis besar anomali malformatif dapat karena embriopati, aberasi kromosomik dan penyakit genik atau disebut juga genopati (Lamy, 1975).

Embriopati adalah penyakit embrio dapaatan. Bisa berupa malformasi sederhana, malformasi dobel dan monster parasiter (Tuchman Duplesis, 1975). Penyebabnya bisa virus, misalnya rubeola dan inklusi sitomegalik, akibat sinar radioaktif dan obat-obatan seperti talidomid dan antimetabolit. Di samping embriopati juga ada istilah fetopati (Giraud, 1974).

Aberasi kromosomik bisa berupa trisomi, monosomi atau amputasi lengan kromosom. Aberasi kromosomik bisa mengenai autosom, bisa pula mengenai kromosom kelamin. Aberasi kromosomik dapat menyebabkan gangguan fisik dan mental. Rupanya satu di antara 200 bayi lahir menderita kelainan ini.

Penyakit hereditas atau genik (genopati) disebabkan oleh adanya gen mutan atau jahat. Ada 3 macam genopati, yaitu genopati malformatif, genopati tissuler dan genopati metabolik.

Genopati malformatif adalah anomali konstitusional yang penyebabnya adalah mutasi sebuah gen resesif atau dominan yang diperlukan pada saat embriogenesis. Gen mutan akan menyebabkan morfodisplasi mengenai bentuk luar individu, baik mengenai jumlah maupun bentuk satu atau lebih alat (Robert & Laurent dalam Robert & Plauchu, 1977). Mutasi gen tadi bisa berupa mutasi genik simpel dan mutasi genik pleiotropik. Akibat mutasi ini timbul kelainan genetik sederhana atau suatu sindroma malformatif.

Genopati tissuler adalah penyakit konstitusional akibat mutasi resesif atau dominan satu gen, sehingga menyebabkan displasi sitologik atau arsitektur jaringan tertentu atau sekumpulan jaringan dan sering diikuti kelainan fungsional (Robert & Trouillas dalam Robert & Plauchu, 1977). Genopati tissuler dapat berupa neurektodermosis, ektodermosis, endodermosis dan mesodermosis.

Genopati molekuler adalah penyakit konstitusional akibat mutasi resesif atau dominan satu gen yang mengakibatkan perubahan kualitatif atau kuantitatif satu molekul pada organisme secara biokimiawi. Manifestasi biologik atau kliniknya dapat terjadi pada saat antenatal, neonatal atau pada umur yang lebih tinggi (Robert & Plauchu, 1977). Mutasi gen ini dapat terjadi baik pada gen struktur maupun gen pengatur. Keadaan demikian menyebabkan penyakit metabolik.

CARA MENEGAKKAN DIAGNOSA

Hal-hal yang perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosa penyakit genetik adalah (Giraud, 1977):

I. Anamnesa

Anamnesa mempunyai peranan sangat penting dan harus dilakukan dengan cermat dan hati-hati. Apa yang ditanyakan bervariasi menurut apa yang di-

mintakan konsultasi dan apa kemungkinan diagnosanya. Pembuatan silsilah keluarga, riwayat obstetri dan ginekologi serta riwayat kehamilan sangat esensial.

Pemeriksaan klinik

Pada pemeriksaan klinik perlu deskripsi kelainan atau malformasinya. Pengambilan gambar penderita sangat diperlukan.

Pemeriksaan dermatoglifi

Pemeriksaan dermatoglifi dilakukan pada kasus-kasus tertentu yang diagnosanya mungkin dapat ditegakkan dengan bantuan pemeriksaan sidik jari. Jadi pemeriksaan dermatoglifi terbatas pada kasus-kasus terpilih.

Pemeriksaan kromatin sex

Pemeriksaan kromatin sex terutama penting pada adanya keraguan sex (ambiguitas seksual).

Pembuatan kariotipe

Untuk pembuatan kariotipe atau pemeriksaan kromosom bisa dilakukan dengan biakan limfosit, fibroblas atau sel-sel cairan amnion.

Pemeriksaan khusus

Pemeriksaan khusus hanya dilakukan pada kasus yang mungkin memerlu-kannya. Pemeriksaan khusus meliputi pemeriksaan biokimiawi, pemeriksaan Röntgen dan lain-lain. Penting pula kalau mungkin dilakukan deteksi individu heterozygot yang secara klinis adalah normal (*carrier*).

PENYAKIT GENIK DAN CARA PEWARISANNYA

Cara pewarisan penyakit genik (penyakit genetik dalam arti sempit) bermacam-macam dan tergantung pada:

- Sifat mutasi gena: dominan atautkah resesif.

- Letak gena mutan pada kromosom: autosom atautkah kromosom kelamin.

- Jumlah gena jahat yang menyebabkan penyakit: satu gena, sepasang gena, beberapa gena, beberapa gena dan lingkungan.

ari ketentuan di atas maka pewarisan penyakit genik bisa:

- Pewarisan monogenik atau monofaktorial, yaitu cara pewarisan yang mengikuti hukum Mendel. Pewarisan secara demikian dapat dibagi menjadi pewarisan secara autosomik dominan, autosomik resesif, *X-linked dominant*, *X-linked recessive* serta pewarisan secara *Y-linked*.

Pada pewarisan demikian risiko rekurensinya berkisar antara 25% sampai 100%.

- Pewarisan secara poligenik polifaktorial

Pewarisan poligenik berarti bahwa penyakit genetik tadi timbulnya ditentukan oleh beberapa macam gena jahat (mutan), sedang pewarisan polifaktorial berarti bahwa untuk timbulnya suatu penyakit genetik dibutuhkan kerja sama beberapa macam gena mutan yang berasal dari kedua orang tua ditambah lagi dengan pengaruh lingkungan.

Risiko rekurensi untuk penyakit genetik dengan pewarisan poligenik atau polifaktorial sangat kecil. Ramalan risiko rekurensi adalah secara empiris. Untuk penyakit genetik polifaktorial angka rekurensinya pada "first degree relative" (orang tua, anak, saudara) merupakan akar prevalensi penyakit tadi pada populasi umum (masyarakat). Karena prevalensi kebanyakan penyakit genetik polifaktorial adalah antara 1/500 dan 1/2000, maka angka rekurensinya adalah 2% sampai 5% (Emery, 1975).

Beberapa contoh penyakit dengan pewarisan secara poligenik atau polifaktorial adalah anencefali, sumbing, *club foot*, penyakit jantung bawaan, kencing manis, dislokasi caput femoris, epilepsi, penyakit Hirschsprung, psikosis manik-depresif, retardasi mental, ketulian pada anak-anak, stenosis pilorus, skizofrenia, skoliosis dan spina bifida (Emery, 1975).

KESULITAN DIAGNOSA PENYAKIT GENIK

Untuk diagnosa penyakit genik sering didapat kesulitan, misalnya (Lamy, 1975):

1. Adanya gena yang berbeda, tetapi efeknya sama

Misalnya banyak macam gena resesif non-allelik menyebabkan bisu tuli.

2. Adanya gena dengan efek sama, tetapi cara pewarisannya berbeda

Misalnya beberapa macam cataracta lentis hereditas dapat diwariskan secara autosomik dominan, autosomik resesif atau *X-linked recessive*.

3. Adanya manifestasi gena pada individu heterozygot

Keadaan ini misalnya terjadi pada penyakit thalassemia, anemia *sickle cell* dan fenilketonuria.

4. Adanya mutasi baru

Sebagai contoh adalah penyakit akondroplasi. Penyakit ini diwariskan secara autosomik dominan. Seorang anak akondroplasi secara teoretis seharusnya mempunyai satu atau kedua orang tua akondroplasi. Tetapi kenyataannya 80% anak akondroplasi mempunyai kedua orang tua normal. Ini berarti bahwa adanya penyakit pada anak tersebut adalah akibat mutasi baru pada sel kelamin kedua orang tuanya. Biasanya akibat mutasi baru pada spermatozoon pada pihak ayah, karena umur ayah yang telah lanjut.

5. Adanya perbedaan penetrasi dan ekspresivitas gena

Penetrasi berarti penembusan gena. Gena tertentu pada satu individu bisa bersifat non-penetrasi, sedang pada yang lain penetrasi. Misalnya gena retinoblastoma sering bersifat non-penetrasi. Seseorang yang mempunyai gena retinoblastoma mungkin tidak menderita retinoblastoma, tetapi ia tetap dapat menurunkan gena jahatnya kepada keturunannya. Anaknya mungkin dapat menderita retinoblastoma, bila gena tadi bersifat penetrasi pada anak.

Ekspresivitas adalah derajat manifestasi fenotipik gena jahat. Misalnya pada penderita polidaktili, penderita bisa benar-benar mempunyai jari tambahan, tetapi kadang-kadang jari tambahan tadi hanya berupa tonjolan kulit. Gena untuk neurofibromatosis bisa mempunyai fenotipe sebagai neurofibro-

matosis, tetapi dapat pula hanya memberikan kelainan berupa 5 atau 6 buah bercak kopi susu pada kulit ("tache café-au-lait"). Demikian pula gena osteogenesis imperfecta tidak selalu memberikan fenotipe sebagai trias fragilitas tūlāng, sklera biru dan ketulian.

6. Adanya fenokopi

Fenokopi adalah kelainan yang disebabkan oleh faktor lingkungan, tetapi menyerupai kelainan yang disebabkan oleh faktor genetik. Misalnya pada cataracta lentis, oligofreni dan kardiopati kongenital (Emery, 1975). Jadi penyakit tersebut bisa bersifat genetik dan non-genetik.

PENYAKIT KROMOSOMIK

Untuk penyakit kromosomik, pemeriksaan sitogenetika mutlak diperlukan. Di samping untuk menegakkan diagnosa, pemeriksaan sitogenetik penting untuk menetapkan risiko rekurensi. Untuk ini pemeriksaan sitogenetika kecuali dilakukan pada penderita, juga dilakukan pada kedua orang tua dan keluarganya. Dalam hal demikian mungkin dapat ditemukan kelainan kromosom tanpa kelainan fenotipik pada kedua orang tua atau keluarganya. Ini misalnya adanya translokasi ekuilibrium atau mosaik yang minim. Perlu diketahui bahwa teknik sitogenetika yang sampai sekarang dipakai belum mampu untuk mendeteksi semua kelainan kromosomik. Kelainan kromosomik yang sangat minim sering luput dari pengamatan (Giraud, 1980, konsultasi pribadi).

EMBRIOPATI

Embriopati termasuk dalam bidang teratologi. Kelainan ini disebabkan oleh adanya gangguan prenatal yang diakibatkan oleh bahan teratogen. Beberapa kelainan embriopati dan penyebabnya dapat dilihat pada TABEL 1.

TABEL 1. — Beberapa bahan teratogen dan akibat yang ditimbulkannya (Emery, 1975)

Bahan Teratogen	Akibatnya
Toksoplasmosis dan sitomegalovirus	Retardasi mental
Talidomid	Deformitas anggota badan
Aminopterin	Malformasi susunan saraf pusat
Progesterin sintetik	Abnormalitas genital
Alkoholisma kronik	Retardasi mental bersama kelainan kongenital
Fenitoin	Sumbing langit-langit
Diabetes mellitus pada ibu	Malformasi anggota badan bawah dan lumbosakral
Radiasi sinar X	Mikrosefali
Rubeola	Sindroma rubeola (ketulian, penyakit jantung kongenital, gangguan mata).

DIAGNOSA PRENATAL

Diagnosa prenatal merupakan kelanjutan penyuluhan genetik. Diagnosa prenatal yang positif biasanya merupakan indikasi untuk dilakukannya abortus terapeutik. Diagnosa prenatal dilakukan dengan pemeriksaan cairan amnion yang diambil dengan cara amniosentesis pada kehamilan antara 12—16 minggu. Cairan amnion bisa diperiksa secara:

1. Sitogenetika

Pemeriksaan sitogenetika dilakukan dengan membiakkan sel-sel yang berada dalam cairan amnion. Pemeriksaan sitogenetika berguna untuk menetapkan adanya kelainan kromosomik serta jenis kelamin janin. Pemeriksaan jenis kelamin janin terutama berguna untuk penyakit genetik yang diwariskan secara *X-linked recessive*, misalnya penyakit Duchenne. Apabila anak yang dikandung laki-laki, maka kemungkinan terkena penyakit ini pada ibu *carrier* adalah 50%. Dengan demikian secara untung-untungan terapi abortus bisa dipertimbangkan.

2. Biokimiawi

Pemeriksaan biokimiawi bisa dilakukan langsung pada cairan amnionnya, misalnya untuk pemeriksaan alfa-fetoprotein. Alfa-fetoprotein kadarnya meningkat pada adanya kelainan janin yang berupa anensefali dan spina bifida. Penyakit tersebut sebagai akibat defek "penutupan tube neural" dengan akibat bocornya alfa-fetoprotein ke dalam cairan amnion. Beberapa keadaan patologis lain pada janin yang diikuti kenaikan kadar alfa-fetoprotein cairan amnion adalah *missed abortion*, necrosis kongenital, teratoma sakrokokygeal, exomphalos, sindroma Turner, sindroma Meckel, atresia esofagus dan hidrosefalus (Brock, 1976).

Beberapa indikasi untuk diagnosa prenatal adalah (Frezal & Feingold, 1977):

1. Adanya persangkaan bahwa janin menderita penyakit genetik yang pewarisannya secara *X-linked*.
2. Adanya persangkaan ada anomali kromosomik.
3. Untuk pemeriksaan sistemik. Ini misalnya dilakukan untuk ibu-ibu yang pada saat hamil umurnya lebih dari 40 tahun, karena pada umur ini risiko melahirkan dengan trisomi 21 tinggi.

DETEKSI CARRIER

Yang disebut *carrier* ialah individu sehat yang heterozygot untuk gena jahat resesif. Angka heterozygot untuk berbagai penyakit genetik berbeda-beda.

TABEL 2. — Deteksi subjek heterozygot (*carrier*) pada penyakit autosomik resesif (Lamy, 1975)

Penyakit	Cara dan Hasilnya
Albinisme okuler	Kelainan fundus oculi
Retinitis pigmentosa	Kelainan fundus oculi
Anemia <i>sickle cell</i>	Deformitas eritrosit
Talasemia	Deformitas eritrosit
Idiot amaurotik	Limfosit bervakuola
Porphyria variegata	Kenaikan porfirin feces
Hiperkolesterolemia esensial	Kenaikan kolesterol darah
Hiperlipemi yang diinduksi lemak	Penurunan lipase lipoprotein
Glikogenosis	Pengukuran glikogen eritrosit dan aktivitas enzima dalam leukosit
Galaktosemia	Pengukuran galaktosa-1-fosfat dalam eritrosit
Fenilketonuria	Tes pembebanan fenilalanin
Leusinosi	Tes pembebanan leusin

TABEL 3. — Deteksi wanita heterozygot (*carrier*) pada penyakit *X-linked recessive* (Lamy, 1975)

Penyakit	Cara dan Hasilnya
Angiokeratosis diffusa (Fabry)	Granula membias cahaya pada kornea
Diabetes insipidus nefrogenik	Penurunan pemekatan urine
Hemofilia B	Penurunan faktor IX dalam darah
Miopati Duchenne	Kenaikan kinase kreatin serum
Hergolisma Hunter	Granula metakromatik dalam fibroblas
Hiperurikemia	Penurunan fosforibosiltransferase dalam fibroblas

Deteksi *carrier* penting untuk sedapat mungkin menghindari perkawinan sesama *carrier*, sebab akan melahirkan 25% anak sehat, 50% anak *carrier* dan 25% anak sakit. Pada *carrier* adanya kelainan minimal baik fisik maupun kimiawi tidak menimbulkan gangguan klinik yang berarti.

Beberapa contoh deteksi *carrier* dapat dilihat pada TABEL 2 dan TABEL 3.

MASALAH PENGOBATAN PENYAKIT GENETIK

Sering diperkirakan bahwa sekali ditegakkan diagnosa adanya penyakit genetik, sangatlah kecil apa yang bisa dilakukan terhadap penderita. Sebenarnya pengobatan penyakit genetik tidak berbeda dengan penyakit lain. Beberapa contoh berbagai cara pengobatan penyakit genetik dapat dilihat pada TABEL 4.

TABEL 4. — Contoh beberapa cara untuk pengobatan penyakit genetik (Emery, 1975)

Pengobatan	Penyakit
1. Induksi enzim Dengan virus: <i>virus shov</i> (P) Dengan obat: fenobarbiton	Argininemia Ikterus non-hemolitik kongenital
2. Penggantian enzim yang defisien Transplantasi jaringan (S) Enzim: tripsin Infus plasma atau lekosit (P)	Penyakit Fabry Defisiensi tripsin Mukopolisakaridosis
3. Penggantian protein yang defisien Globulin antihemofili	Hemofilia
4. Penggantian vitamin atau koenzima yang defisien Vitamin B ₅ Vitamin B ₁₂ Biotin Vitamin	Sistationinuria Metilmalonatemia (S) Propionatemia (S) Rakitis resisten vitamin D
5. Penggantian produk yang kurang Kortison Sistein Tiroksin Uridin	Sindroma adrenogenital Homosistinuria Kretin kongenital Orotaturia
6. Pembatasan substrat dalam diet Asam amino: — Fenilalanin — Leusin, isoleusin, valin — Metionin	Fenilketonuria Penyakit urine sirop <i>maple</i> Homosistinuria

TABEL 4. — Lanjutan

Pengobatan	Penyakit
Hidrat arang: — Galaktosa	Galaktosemia
Lipida: — Kolesterol	Hiperkolesterolemia
7. Terapi obat	
Asam aminokaproat	Edema angioneurotik
Kolestiramin	Hiperkolesterolemia
Insulin	Diabetes
Pankreatin	Penyakit fibrokistik
Penisilamin	Penyakit Wilson
8. Terapi pencegahan	
Menghindari obat tertentu	Defisiensi G-6-PD
	Porfiria
Rh gamma-globulin	Inkompatibilitas rhesus
9. Penggantian jaringan defektif	
Transplantasi ginjal	Penyakit ginjal polikistik
Transplantasi kornea	Keratokonius kongenital
10. Pengambilan jaringan yang sakit	
Kolektomi	Polyposis coli
Splenektomi	Sferositosis herediter
Neurofibromata	Neurofibromatosis
11. Anastomosis portokaval	Hiperlipoproteinemia

P = kemungkinan, tetapi belum dibuktikan

S = efektif untuk beberapa kasus

RINGKASAN

Penyuluhan genetik merupakan kegiatan medis yang relatif baru. Telah disebutkan beberapa keadaan yang sering memerlukan penyuluhan genetik. Pembagian penyakit genetik, cara-cara pewarisannya serta cara menegakkan diagnosa harus difahami sebelum penyuluhan genetik diberikan.

Cara-cara pewarisan penyakit genetik serta beberapa kesulitan dalam menegakkan diagnosa harus benar-benar mendapat perhatian. Juga telah dibicarakan secara singkat tentang penyakit kromosomik dan embriopati.

Akhirnya diuraikan secara singkat tentang diagnosa prenatal, deteksi *carrier* serta cara pengobatan penyakit genetik, sehingga penyuluhan genetik dapat diberikan sebaik-baiknya.

KEPUSTAKAAN

- Brock, D. J. H. 1976 Prenatal diagnosis — Chemical methods. *Brit. Med. Bull.* 3(1):16-20.
- Emery, A. E. H. 1975 *Elements of Medical Genetics*, 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Frezal, J., & Feingold, J. 1971 *Génétique, dalam P. Vallery-Radot, J. Hamburger & Lhermitte (eds.): Pathologie Médicale 17*, pp. 7-143. Flammarion Médicale Sciences, Paris.
- Giraud, F. 1974 *Génétique Médicale*. Association Corporative des Étudiants en Médecine de Marseille, Marseille.

- Kelly, P. T. 1977 *Dealing with Dilemma — A Manual for Genetic Counsellors*. Springer-Verlag, New York.
- Lamy, M. 1975 *Génétiqve Médicale*, 2nd ed. Masson & Cie, Éditeurs, Paris.
- Robert, J. M., & Plauchu, H. 1977 *Génétiqve*, dalam R. Debre & P. Royer (eds.): *Collection Pédiatrie*, pp. 5-93. Flammarion Médecine Sciences, Paris.
- Tuchmann Duplessis, H. 1971 *Embryopathies*, dalam P. Vallery-Radot, J. Hamburger & Lhermitte (eds.): *Pathologie Médicale 17*, pp. 145-61. Flammarion Médicale Sciences, Paris.
-