

Sindrom Patau (Trisomi Kromosom 13)

Okta Della Susmitha¹, Roro Rukmi Windi Perdani², Eka Cania Bustomi³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom patau (trisomi 13) merupakan kelainan genetik dengan jumlah kromosom 13 sebanyak 3 buah yang terjadi karena kesalahan dalam pemisahan kromosom homolog atau *non disjunction* selama proses meiosis. Insiden Sindrom Patau terjadi pada 1:8.000-12.000 kelahiran hidup, Insidensi akan meningkat dengan meningkatnya usia ibu. Terdapat 3 tipe pada trisomi 13 diantaranya adalah trisomi 13 klasik, trisomy 13 translokasi, trisomi 13 mosaik. Penyebab trisomi 13 dapat terjadi akibat non-disjunction (kegagalan 1 pasang atau lebih kromosom homolog untuk berpisah) saat pembelahan miosis I atau miosis II. Trisomi 13 biasanya berhubungan dengan non-disjunction miosis maternal (85%), dapat pula terjadi akibat translokasi genetik. Terdapat 3 tipe pada trisomi 13 yaitu tipe klasik, translokasi, dan mosaik. Karakteristik trisomi 13 adalah anomali multipel yang berat termasuk anomali sistem saraf pusat, anomali wajah, defek jantung, anomali ginjal, dan anomali ekstremitas. Manifestasi klinisnya dapat berupa mikrosefal, cyclops (mata tunggal), struktur nasal abnormal, cleft bibir dan palatum, low set ears, dan polidaktili. Trisomi 13 dapat didiagnosis sebelum kelahiran (prenatal). Diagnosis prenatal dilakukan bila kehamilan yang terjadi memiliki risiko mengalami kelainan kongenital pada janinnya, terutama bila terdapat riwayat memiliki anak dengan kelainan kongenital. Tidak ada terapi spesifik atau pengobatan untuk trisomi 13. Kebanyakan bayi yang lahir dengan trisomi 13 memiliki masalah fisik yang berat. Prognosis bayi dengan trisomi 13 sangat buruk dan mayoritas bayi lahir mati (still birth). Beberapa bayi dapat berhasil lahir namun hidup tidak lama. Rata-rata usia bayi dengan trisomi 13 adalah 2,5 hari hanya 1 dari 20 bayi yang akan bertahan lebih dari 6 bulan.

Kata kunci: Genetik, Kromosom 13, Sindrom Patau

Patau Syndrom (Trisomy Of 13 Chromosomes)

Abstract

Patau syndrome (trisomy 13) is a genetic disorder with a total of 13 chromosomes as many as 3 pieces that occur due to errors in homologous or non disjunction chromosomal separation during the meiotic process. Incidence of P1 syndrome occurs in 1: 8,000-12,000 live births, Incidence will increase with increasing maternal age. There are 3 types of trisomy 13 of which are classical trisomy 13, trisomy 13 translocation, trisomy 13 mosaic. There are 3 types of trisomy 13 that are classical type, translocation, and mosaic. The characteristics of trisomy 13 are severe multiple anomalies including central nervous system anomalies, facial anomalies, cardiac defects, renal anomalies, and limb anomalies. Clinical manifestations may be microcephaly, cyclops (single eye), abnormal nasal structures, cleft lip and palate, low set ears, and polidaktili. Trisomy 13 can be diagnosed before birth (prenatal). A prenatal diagnosis is performed when the pregnancy is at risk of developing a congenital aberration in the fetus, especially if there is a history of having a child with a congenital aberration. There is no specific therapy or treatment for trisomy 13. Most infants who end up with trisomy 13 have severe physical problems. The prognosis of infants with trisomy 13 is very poor and the majority of babies are stillborn (still birth). Some babies may succeed in birth but live not long. The average age of infants with trisomy 13 is 2.5 days for only 1 in 20 infants who will last more than 6 months.

Keyword: Genetic, 13 Chromosomes, Patau Syndrome

Korespondensi: Okta Della Susmitha, jl. Niti hokum no.1 Bandar Lampung, 082372958892, Dellasmusmitha@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom Patau (Trisomi 13) merupakan kelainan genetik dengan jumlah kromosom 13 sebanyak 3 buah. Sindrom malformasi multikompleks yang berhubungan dengan trisomi 13 pertama kali dijelaskan oleh Dr.Klaus Patau pada tahun 1960.¹

Sindrom Patau merupakan kelainan autosomal ketiga tersering yang terjadi pada bayi lahir yang hidup setelah Sindrom Down (trisomi 21) dan Sindrom Edwards (trisomi 18). Insiden Sindrom Patau terjadi pada 1 : 8.000-12.000 kelahiran hidup. Insidensi akan meningkat dengan meningkatnya usia ibu.²

Penyebab trisomi 13 dapat terjadi akibat *non-disjunction* (kegagalan 1 pasang atau lebih kromosom homolog untuk berpisah) saat pembelahan miosis I atau miosis II. Trisomi 13 biasanya berhubungan dengan *non-disjunction* miosis maternal (85%), dapat pula terjadi akibat translokasi genetik. Terdapat 3 tipe pada trisomi 13 yaitu tipe klasik, translokasi, dan mosaik. Karakteristik trisomi 13 adalah anomali multipel yang berat termasuk anomali sistem saraf pusat, anomali wajah, defek jantung, anomali ginjal, dan anomali ekstremitas. Manifestasi klinisnya dapat berupa mikrosefal, *cyclops* (mata tunggal), struktur nasal abnormal, *cleft* bibir dan palatum, *low set ears*, dan polidaktili.³

Trisomi 13 dapat dideteksi prenatal dengan melakukan pemeriksaan USG dan marker serum maternal yang dilakukan pada trimester I. Skrining dilakukan terutama bila terdapat riwayat memiliki anak dengan kelainan kongenital. Bila terdapat kecurigaan janin mengalami trisomi 13, dilakukan pemeriksaan kromosom jaringan janin dengan menggunakan amniosentesis atau biopsi vili korialis.⁴

Tidak ada terapi spesifik atau pengobatan untuk trisomi 13. Kebanyakan bayi yang lahir dengan trisomi 13 memiliki masalah fisik yang berat. Komplikasi hampir terjadi sesegera mungkin seperti sulit bernapas, gagal jantung, gangguan penglihatan, kejang, dan ketulian. Prognosis bayi dengan trisomi 13 sangat buruk dan mayoritas bayi lahir mati (*still birth*). Beberapa bayi dapat berhasil lahir namun hidup tidak lama. Lebih dari 80% anak dengan trisomi 13 meninggal pada tahun pertama. Pencegahan dapat dilakukan dengan berkonsultasi dengan ahli

genetik sebelum merencanakan kehamilan selanjutnya terutama bila sebelumnya memiliki riwayat memiliki anak trisomi 13.⁵

Isi

Definisi Sindrom Patau

Sindrom Patau (trisomi 13) merupakan kelainan genetik yang memiliki 3 buah kromosom 13 yang terjadi karena kesalahan dalam pemisahan kromosom homolog atau non Disjunction selama proses meiosis.¹

Faktor Resiko

Faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya trisomi 13 adalah peningkatan usia ibu. Semakin tua usia ibu, dapat meningkatkan kejadian trisomi 13 akibat *non-disjunction*. Jenis kelamin fetus dapat mempengaruhi risiko kejadian trisomi 13. Laki-laki lebih banyak mengalami aneuploidi daripada perempuan. Trisomi 13 juga berasosiasi dengan berat bayi lahir rendah (BBLR), prematuritas, dan *intra uterine growth retardation* (IUGR).^{2,5}

Klasifikasi Sindrom Patau

Terdapat 3 tipe pada trisomi 13 diantaranya adalah: trisomi 13 klasik dimana pada tipe ini, sel telur atau sperma menerima ekstra *copy* kromosom 13. Biasanya sel telur dan sperma hanya memiliki 1 *copy* tiap kromosom. Saat mereka bersatu, akan menghasilkan bayi dengan kromosom yang lengkap (46). Bila sel telur atau sperma menerima 2 *copy* kromosom 13 dengan sel telur atau sperma yang memiliki 1 *copy*, maka akan terbentuk trisomi 13 yang ditemukan di seluruh sel. Tipe klasik ini merupakan bentuk tersering pada trisomi 13 yang terjadi sekitar 75%.³

Selain itu juga terdapat trisomy 13 translokasi. Pada tipe ini, potongan atau seluruh bagian ekstra *copy* kromosom 13 berikatan dengan kromosom lain. Hasilnya dapat terlihat adanya bagian ekstra kromosom 13 di dalam sel. Translokasi ini terjadi saat sel telur dan sperma menyatu (3/4 kasus) dan sisanya terjadi pada salah satu orang tua. Translokasi ini terjadi sekitar 20% kasus trisomi 13.³

Tipe yang ketiga adalah trisomi 13 Mosaik. Pada tipe ini, terdapat 2 grup sel yaitu sel dengan tipikal 46 kromosom dan sel dengan ekstra *copy*

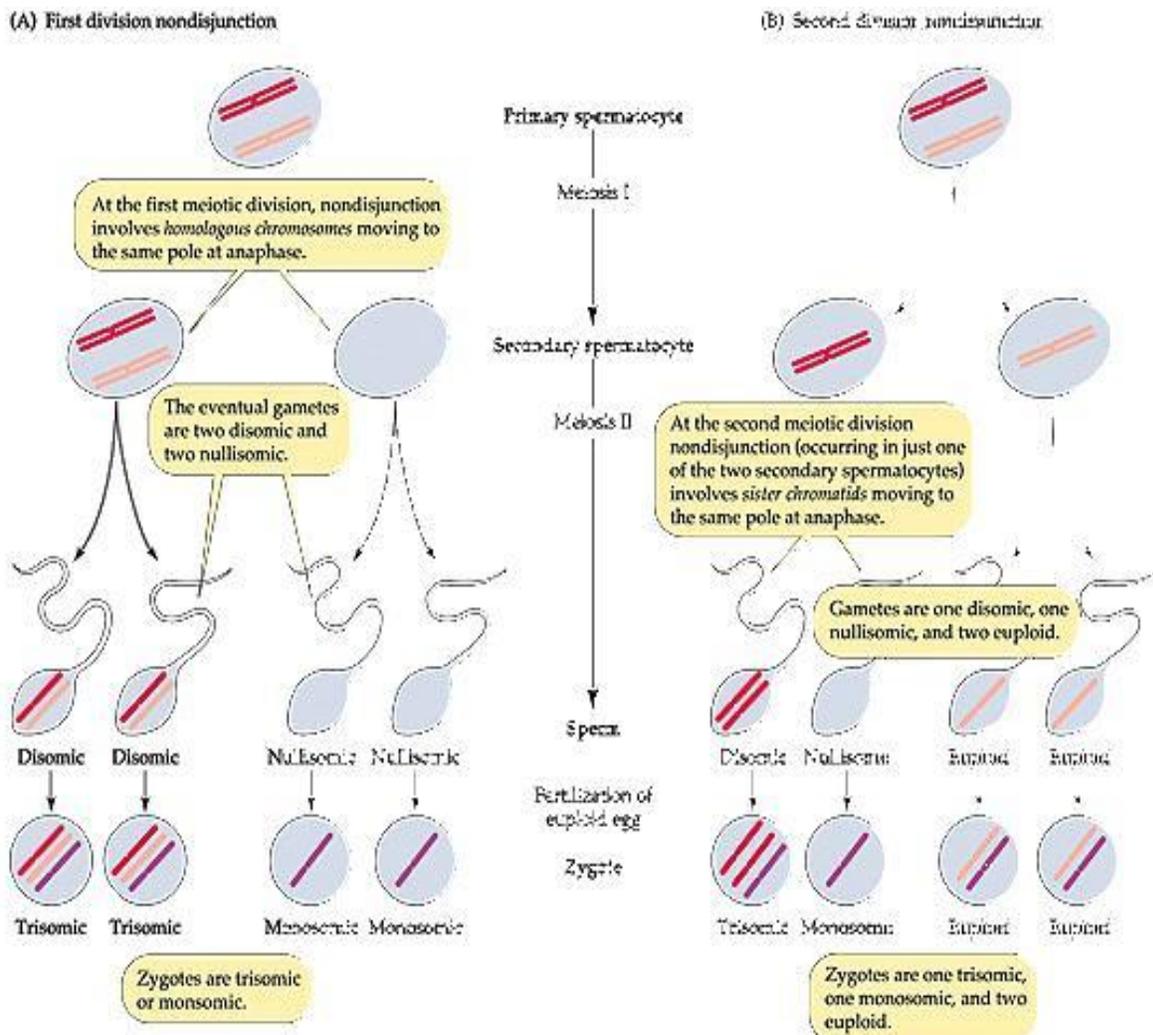
kromosom 13. Fitur dan masalah yang terjadi pada trisomi 13 mosaik lebih ringan karena tidak seluruh sel membawa kromosom ekstra. Trisomi 13 tipe ini terjadi sekitar 5%.³

Patofisiologi

Terdapat 2 jenis kelainan kromosom yaitu kelainan jumlah dan kelainan struktur. Trisomi 13 termasuk dalam kelainan jumlah kromosom (aneuploidi). Aneuploidi dapat terjadi akibat *non-disjunction*. *Non-disjunction* merupakan kegagalan 1 pasang atau lebih kromosom homolog untuk berpisah saat pembelahan miosis I atau miosis II. Trisomi 13 biasanya berhubungan dengan *non-disjunction* miosis maternal (85%) dan sisanya terjadi saat

miosis paternal. Trisomi *non-disjunction* lebih banyak terjadi pada ibu yang berusia > 35 tahun. Ketika reduksi tidak terjadi, akan terdapat tambahan kromosom pada seluruh sel yang menghasilkan trisomi.^{4,5}

Non-disjunction pada fase mitosis (post fertilisasi), tergantung pada fasenya yaitu pada sel pertama zigot atau setelah terjadi mitosis zigot. Hasilnya dapat terjadi trisomi dan monosomi bila terjadi pada sel pertama atau sel dengan kromosom normal, sel dengan trisomi dan monosomi bila terjadi setelah mitosis normal terjadi beberapa tahap. Gabungan sel ini dinamakan mosaik sel. Trisomi 13 tipe mosaik terjadi sekitar 5% kasus.^{4,5}

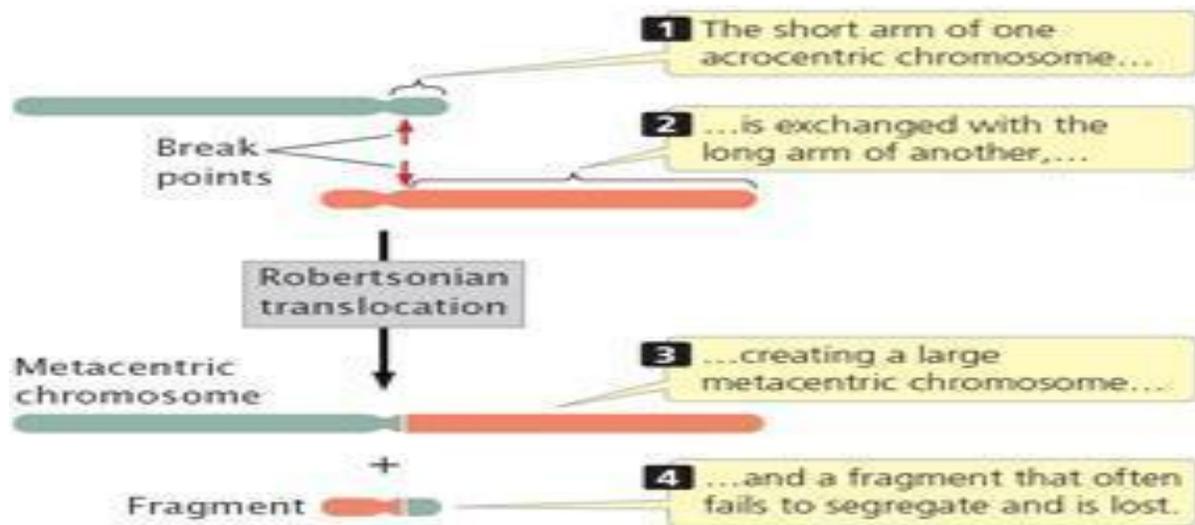


Gambar 1. Mekanisme non-disjunction.⁴

Translokasi kromosom dapat terjadi pada mutasi baru sporadik. Translokasi adalah

berpindahnya materi genetik salah satu 1 kromosom ke kromosom yang lain. Kurang dari 20% kasus trisomi 13 terjadi akibat translokasi kromosom. Selama translokasi, kromosom *misalign* dan bergabung dengan bagian sentromernya yang berjenis akrosentris (jenis kromosom yang lengan pendeknya atau p sangat pendek dan tidak mengandung gen). Hal ini

disebut translokasi Robertsonian. Translokasi Robertsonian terjadi terbatas pada kromosom akro sentris 13, 14, 15, 21, dan 22 karena memiliki lengan pendek yang tidak mengandung gen. Translokasi Robertsonian pada kromosom 13:14 terjadi sekitar 33% dari seluruh translokasi Robertsonian.^{4,5}



Gambar 2. Mekanisme Translokasi Robertsonian.⁴

Manifestasi Klinis

Adapun manifestasi klinis pada pasien yang mengalami sindroma patau adalah mikrosefal, mikroftalmia/ anoftalmia, *Cyclops* (mata tunggal), Sinoftalmia (2 mata bergabung menjadi 1), Absen atau abnormal struktur nasal atau proboscis, *Cleft* bibir dan palatum, *Low set ears*, Polidaktili (post aksial), Hernia (umbilikal, inguinal), *Undescended* testis, Abnormalitas skeletal ekstremitas, Defek pada scalp (cutis aplasia).⁵

Diagnosis

Trisomi 13 dapat didiagnosis sebelum kelahiran (prenatal). Diagnosis prenatal dilakukan bila kehamilan yang terjadi memiliki risiko mengalami kelainan kongenital pada janinnya, terutama bila terdapat riwayat memiliki anak dengan kelainan kongenital. Untuk itu, dilakukan skrining prenatal yang berupa Ultrasonografi (USG) yang merupakan pemeriksaan non-invasif yang paling banyak dilakukan dan dapat dilakukan pada setiap tahap dan usia kehamilan.

Pemeriksaan USG pada trimester (TM) I dilakukan pada usia 11-13 minggu untuk memeriksa *nuchal fold translucency* (NT). Pemeriksaan pada TM I dapat mengidentifikasi adanya kelainan seperti Sindrom Down, trisomi 18, dan trisomi 13 hingga 90%. Hasil pemeriksaan USG pada trisomi 13 dapat ditemukan peningkatan penebalan nuchal, polihidramnion atau oligohidramnion, bukti IUGR, hidrops fetalis, usus echogenik, dan *corda tendinea* echogenik. Selain USG, dilakukan pula pemeriksaan serum maternal.^{4,6}

Selain itu juga dilakukan Skrining marker serum maternal merupakan tes darah yang dilakukan pada ibu hamil pada kehamilan TM I dan/atau TM II untuk mengetahui adanya kelainan kromosom atau tidak. Skrining ini terbagi menjadi 2, diantaranya ⁴:

1. TM I (11-13 minggu)

Pada waktu ini marker yang diperiksa adalah serum β -human chorionoc gonadotropin bebas (*free* β - hCG) dan *pregnancy associated plasma proteni*

(PAPP-A). Pada trisomi 13, ditemukan penurunan nilai kedua marker tersebut.⁶

2. TM II (15-18 minggu)

Pada waktu ini marker yang diperiksa adalah kadar protein yang dihasilkan janin selama kehamilan dan beredar di peredaran darah ibu. Pemeriksaan ini dikenal sebagai *triple screening* (α -fetoprotein, *unconjugated estriol*, dan *human chorionoc gonadotropin*) atau *quad screening* (ditambah pemeriksaan inhibin A). nilai normal pemeriksaan marker ini bergantung pada usia kehamilan, jumlah janin, berat badan, ras, dan riwayat diabetes pada ibunya.⁴

Cara diagnosis pre natal dari sindrom patau diantaranya³:

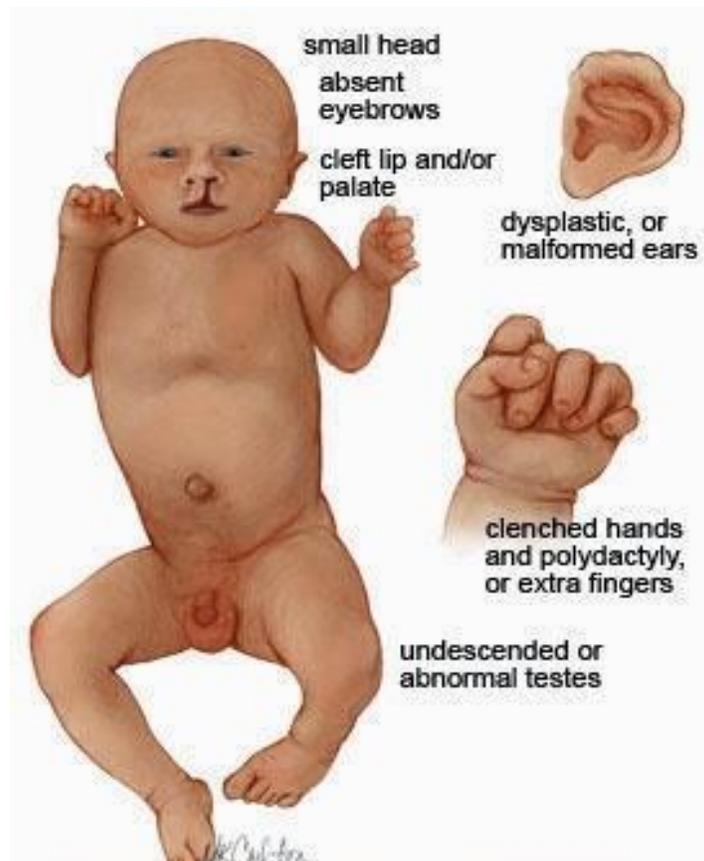
1. Amniosentesis

Amniosentesis merupakan prosedur diagnostik prenatal yang paling banyak dipakai

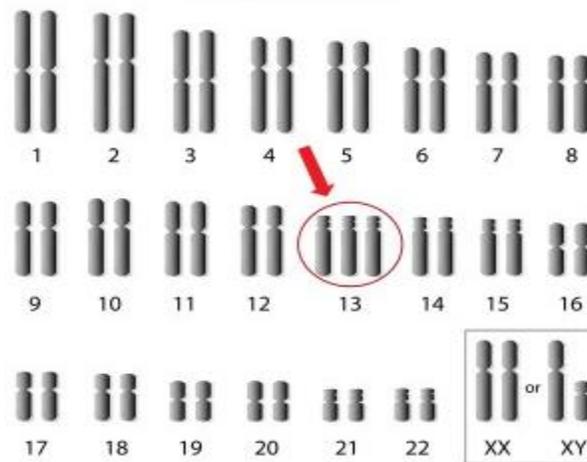
dan bertujuan untuk mendapatkan sampel pemeriksaan kromosom. Pemeriksaan ini dilakukan untuk memastikan adanya kelainan kromosom pada janin yang ditemukan pada pemeriksaan prenatal sebelumnya (USG dan serum marker). Pemeriksaan ini dilakukan pada TM II, sekitar usia 15-20 minggu. Pemeriksaan ini menggunakan jarum spinal yang dimasukkan ke dalam kantong amnion dengan tuntunan USG lalu mengambil sekitar 15-30 cc cairan amnion. Sel janin yang terdapat pada cairan tersebut lalu dikultur dan diperiksa untuk mengetahui adakah kelainan kromosom.⁴

2. Biopsi Vili Korialis

Biopsi vili korialis dilakukan pada akhir TM I, antara 10-13 minggu yang dilakukan dengan tuntunan USG. Jaringan yang diambil pada pemeriksaan ini adalah jaringan korion dari plasenta yang sedang tumbuh. Prosedur ini memiliki risiko abortus lebih tinggi daripada amniosentesis yaitu sebesar 1-2%.



Gambar 3. Manifestasi Sindrom Patau (trisomi 13)⁵



Gambar 4. Hasil Pemeriksaan Kromosom Trisomi 13.⁵

Diagnosis Banding

Sindrom Meckel-Gruber

Sindrom Meckel-Gruber merupakan kelainan autosom resesif yang bersifat letal. Trias yang khas pada Sindrom Meckel-Gruber adalah ensefalokel oksipital, polikistik ginjal yang luas, dan polidaktili post-aksial. Abnormalitas lain yang dapat ditemukan adalah *cleft* bibir, anomali genital, malformasi sistem saraf pusat, malformasi Dandy-Walker, dan fibrosis hepar. Bayi yang baru lahir akan segera meninggal akibat hipoplasia pulmo. Diagnosis prenatal dapat dilakukan pada usia gestasi 10 minggu.⁷

Sindrom Smith-Lemli-Opitz

Sindrom Smith-Lemli-Opitz merupakan anomali kongenital multipel yang disebabkan defek pada sintesis kolesterol. Sindrom ini merupakan kelainan autosomal resesif yang disebabkan defisiensi enzim 3 beta-hidroksisterol-delta 7-reduktase yang merupakan enzim final pada jalur sintesis sterol yang mengubah 7-dehidrokolesterol menjadi kolesterol. Manifestasi klinis sindrom ini dapat berupa mikrosefal, *cleft* palatum, *low set ears*, sindaktili pada jari ke-2 dan ke-3, polidaktili post-aksial, defek jantung kongenital, dan anomali genital. Selain itu, abnormalitas neuropsikiatrik dan neurodevelopmental sering terjadi dan termasuk variasi retardasi mental, perilaku menyimpang, dan autisme.⁸

Penatalaksanaan

Tidak ada terapi spesifik atau pengobatan untuk trisomi 13. Kebanyakan bayi yang lahir dengan trisomi 13 memiliki masalah fisik yang berat. Terapi yang dilakukan fokus untuk membuat bayi lebih nyaman. Anak yang tetap bertahan sejak lahir mungkin membutuhkan terapi bicara, terapi fisik, operasi untuk mengatasi masalah fisik, dan terapi perkembangan lainnya.^{9,10}

Intervensi bedah umumnya ditunda untuk beberapa bulan pertama kehidupan karena tingginya angka kematian. Hati-hati dalam mengambil keputusan terhadap kemungkinan harapan hidup mengingat beratnya derajat kelainan neurologik dan kelainan fisik serta pemulihan post operasi.¹¹

Komplikasi

Komplikasi hampir terjadi sesegera mungkin. Kebanyakan bayi dengan trisomi 13 memiliki kelainan jantung kongenital. Komplikasi yang mungkin terjadi : Sulit bernapas atau apnea, ketulian, gagal jantung, kejang , gangguan penglihatan, masalah dalam pemberian makanan.¹

Prognosis

Prognosis bayi dengan trisomi 13 sangat buruk dan mayoritas bayi lahir mati (*still birth*). Beberapa bayi dapat berhasil lahir namun hidup tidak lama. Rata-rata usia bayi dengan trisomi 13 adalah 2,5 hari hanya 1 dari 20 bayi yang akan

bertahan lebih dari 6 bulan. Lebih dari 80% anak dengan trisomi 13 meninggal pada tahun pertama.^{1,2,10}

Kesimpulan

Sindrom Patau (Trisomi 13) merupakan kelainan autosomal ketiga tersering yang terjadi pada bayi lahir yang hidup setelah Sindrom Down (trisomi 21) dan Sindrom Edwards (trisomi 18). Insiden Sindrom Patau terjadi pada 1:8.000-12.000 kelahiran hidup. Insidensi akan meningkat dengan meningkatnya usia ibu.

Penyebab trisomi 13 dapat terjadi akibat

non-disjunction saat pembelahan miosis I atau miosis II. Sekitar 85% trisomi 13 berhubungan dengan *non-disjunction* miosis maternal, dapat pula terjadi akibat translokasi genetik. Terdapat 3 tipe pada trisomi 13 yaitu tipe klasik, translokasi, dan mosaik. Karakteristik trisomi 13 adalah anomali multipel yang berat termasuk anomali sistem saraf pusat, anomali wajah, defek jantung, anomali ginjal, dan anomali ekstremitas. Manifestasi klinisnya dapat berupa mikrosefal, *cyclops* (mata tunggal), struktur nasal abnormal, *cleft* bibir dan palatum, *low set ears*, dan polidaktili.

Daftar Pustaka

1. United State National Library of Medicine. Trisomy 13 [internet]. Bethesda : U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health; 2018 [disitasi tanggal 8 Januari 2018]. Tersedia dari <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001660.htm>
2. Robert GB, 2014. Patau syndrome [internet]. USA: Medscape E medicine USA; 2014 [diperbarui tanggal 4 oktober 2017; disitasi tanggal 8 Januari 2018]. Tersedia dari <http://emedicine.medscape.com/article/947706-overview>
3. Royal Collage of Nursing. Trisomy 13 (also called Patau's syndrome or T13) Information for parents [internet]. United Kingdom: Royal Collage of Nursing; 2012 [disitasi tanggal 8 Januari 2018]. Tersedia dari [http://www.colchesterhospital.nhs.uk/fetal_medicine/Trisomy%2013%20\(Patau%20syndrome\).pdf](http://www.colchesterhospital.nhs.uk/fetal_medicine/Trisomy%2013%20(Patau%20syndrome).pdf)
4. Saifuddin, Abdul B, Rachimnadh, Triatmojo, Winkjosastro, Gulardi H. Ilmu kebidanan Sarwono Prawirohardjo. Edisi ke 4. Jakarta : PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2009.
5. Rios A, Furdon, Susan A, Adams D, Clark, David A, Dkk. 2004. Recognizing the clinical features of trisomy 13 syndrome [Internet]. USA: Medscape E medicine USA; 2004 [diperbarui tanggal 4 juli 2004; disitasi tanggal 8 Januari 2018]. Tersedia pada http://www.medscape.com/viewarticle/496393_1
6. Jeremy J. Patau syndrome [internet]. UK: Consultant Paediatric Radiologist at the Royal Hospital For Sick Children Edinburgh ; 2010 [disitasi tanggal 8 Januari 2018]. Tersedia pada <http://radiopaedia.org/articles/patau-syndrome>
7. Aijaz N, Ashgar H, Nahla M. Patau syndrome. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2007; 19(2):201-2.
8. Kyung C, Choi HS, Shin Y. Partial trisomy 13 (patau syndrome) an autopsy report. The Korean Journal of Pathology. 2002; 36(1):338-40.
9. Butler LJ, Reiss HE, France NE, Sylvia B. Antenatal diagnosis of patau's syndrome (trisomy 13) including a detailed pathological study of the fetus. J Med Genet. 1973; 10(4): 367-70.
10. Janaina BP, Daniela de PG, Patrícia P, Vinicius FM, Rosana CMR, Paulo RGZ, Dkk. Trisomy 13 (Patau syndrome) and congenital heart defects. AJMG.2014;164(1):272-5.
11. Duarte AC, Menezes ALC, Devens ES, Roth JM, Garcias GL, Martino-Roth MG, Dkk. Patau syndrome with a long survival. A case Report. Genetics and Molecular Research. 2004;3(1):288-92.