

## Artikel Penelitian

## Profil Aberasi Kromosom Pasien Malformasi Kongenital Multipel Non-Sindromik

Yulia Ariani,\* Rizky A. Rachmadi

Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

Korespondensi: yulia.ariani@ui.ac.id  
Diterima 21 Juni 2022; Disetujui: 27 Agustus 2022  
<http://doi.org/10.23886/ejki.10.179.114>

**Abstrak**

Malformasi kongenital multipel (MKM) non-sindromik merupakan penyakit neonatal dengan mortalitas tinggi, menurunkan kualitas hidup anak dan mahal biaya perawatan. Untuk mendiagnosis MKM-non-sindromik diperlukan analisis kromosom secara akurat dengan biaya terjangkau yaitu metode G-banding, namun detection rate belum diketahui. Penelitian bertujuan untuk mengetahui proporsi MKM non-sindromik yang dapat didiagnosis dengan metode G-banding. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan subjek semua pasien yang datang ke laboratorium sitogenetik Departemen Biologi FKUI pada Juli 2014 sampai dengan Desember 2017. Pasien dilakukan pemeriksaan fisis kemudian dibandingkan dengan basis data Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) untuk menyeleksi pasien MKM sindromik dan non-sindromik. Sebanyak 34 dari 83 subjek (41%) dapat ditegakkan diagnosis klinis menggunakan database fenotip. Sebanyak 49 pasien memenuhi kriteria penelitian kemudian dilakukan analisis kromosom dengan metode G-banding. Terdapat 17 (34,7%) subjek yang menunjukkan aberasi kromosom. Tiga fenotip tersering pada subjek adalah hambatan pertumbuhan, mikrosefali, dan penyakit jantung bawaan. Disimpulkan metode G-banding sebagai pemeriksaan skrining awal pada MKM berperan penting dalam mendiagnosis penyebab genetik.

**Kata kunci:** MKM non-sindromik, basis data fenotip, Indonesia, G-banding.

## Chromosome Aberration Profiles in Patients with Non-Syndromic Multiple Congenital Malformation

**Abstract**

Non-syndromic multiple congenital malformations (MCM) remains a significant problem in Indonesia as it causes high mortality and morbidity rate in neonates and infants as well as a significant financial burden for families in caring for patients with non-syndromic MCM. Genetics is the major cause of non-syndromic MCM, and more than 50% is caused by chromosomal abnormalities. Considering the condition in Indonesia, where most families have a low socioeconomic background and where there are limited molecular genetics laboratory facilities, this research aims to study the proportion of non-syndromic MCM that can be detected using G-banding and describe chromosome aberration profiles in non-syndromic MCM patients. The Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) was used to differentiate non-syndromic and syndromic MCM in 83 recruited MCM patients. Thirty-four patients (41%) were diagnosed using a phenotype database based on clinical signs. The three most common phenotypes were growth failure, microcephaly, and congenital heart diseases. Forty-nine patients were classified with non-syndromic MCM after filtering with OMIM and underwent G-banding. Seventeen out of 49 non-syndromic MCM patients (34.7%) had chromosome aberration after G-banding. This indicates that G-banding remains an effective first-line screening tool for non-syndromic MCM in Indonesia.

**Keywords:** non-syndromic multiple congenital malformation, phenotype database, G-banding, Indonesia.

## Pendahuluan

Cacat bawaan dapat menyebabkan kematian, rendahnya kualitas hidup anak, mahal biaya perawatan dan menurunnya kualitas hidup orang tua. Di Amerika rerata biaya untuk anak yang lahir dengan kelainan genetik adalah 12.000 – 77000 dolar; lebih tinggi dibandingkan anak dengan penyakit bukan kelainan genetik. Hal tersebut disebabkan lama rawat anak dengan kelainan genetik 2-18 hari lebih banyak dan menjalani sekitar empat prosedur atau tindakan medis lebih banyak dibandingkan anak yang bukan kelainan genetik.<sup>1</sup> Orangtua yang memiliki anak dengan penyakit genetik langka memiliki nilai *health-related quality of life* (HRQoL) 33% lebih rendah dibandingkan populasi sehat.<sup>2</sup> Biaya kesehatan akibat cacat bawaan di Indonesia belum diketahui dengan pasti karena terbatasnya data.

Cacat bawaan terbanyak adalah malformasi kongenital multipel (MKM) yang dibagi dua kelompok besar yaitu sindromik dan non-sindromik. Kelainan sindromik adalah MKM yang telah diketahui penyebabnya sedangkan non-sindromik adalah MKM yang belum dikenal sebagai sindrom dan belum diketahui penyebab genetiknya. Sekitar 40-60% MKM tidak diketahui penyebabnya, 30-40% disebabkan kelainan genetik dan 5-10% disebabkan faktor lingkungan. Prevalensi MKM di dunia bervariasi, dari 1,07% di Jepang sampai 4,3% di Taiwan. Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh faktor sosial, ekonomi, ras dan ekologi.<sup>3</sup> Diagnosis etiologi pada MKM non-sindromik sangat penting karena jika etiologi telah diketahui maka dapat diketahui patofisiologi dan komorbiditas yang menyertai. Dengan demikian tata laksana pasien menjadi lebih komprehensif, keluarga dapat dipersiapkan dengan baik untuk kemungkinan cacat kronik dan sebagai dasar konseling genetik.<sup>4,5</sup>

Alur diagnosis MKM dimulai dengan anamnesis, pemeriksaan fisis (umum dan ciri dismorfik) serta pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan fisis khusus pada MKM memanfaatkan basis data internasional yaitu *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM). Secara klinis hanya 8-10% diagnosis etiologi MKM yang dapat ditegakkan dan dikelompokkan sebagai MKM sindromik. Sisanya yang masuk dalam MKM non-sindromik membutuhkan pemeriksaan genetik lini pertama sebagai penunjang.<sup>6</sup>

Pemeriksaan genetik lini pertama MKM non-sindromik adalah analisis kromosom dengan metode *High Resolution G-banding*. Dengan metode tersebut sekitar 10-15% etiologi MKM

non-sindromik dapat ditegakkan, namun hanya mendeteksi kelainan jumlah kromosom atau kelainan struktur kromosom berukuran besar (>5Mb). Oleh karena itu, metode *G-banding* sangat terbatas penggunaannya dan digantikan dengan pemeriksaan *microarray*.

*Microarray* dapat mendeteksi *copy number variant* berukuran <1 Mb dan digunakan sebagai lini pertama diagnostik pada pasien MKM.<sup>7</sup> Terbatasnya mesin *microarray* dan biaya yang sangat mahal<sup>8</sup> menyebabkan keterbatasan laboratorium genetik.<sup>9</sup> Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mempelajari proporsi kasus MKM non-sindromik yang dapat diketahui etiologinya dengan pemeriksaan *G-banding* serta menguraikan aberasi kromosom pada pasien MKM non-sindromik. Penelitian bertujuan untuk mengetahui proporsi MKM non-sindromik yang dapat didiagnosis dengan metode *G-banding*

## Metode

Penelitian deskriptif observasional ini menggunakan desain potong lintang dan dilakukan di Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI). Subjek adalah semua pasien anak dengan diagnosis MKM non-sindromik yang datang untuk pemeriksaan kromosom. Kriteria inklusi adalah semua pasien MKM yang secara klinis tidak dapat dikelompokkan sebagai sindrom tertentu. Besar sampel minimal ditetapkan dengan rumus proporsi tunggal, yaitu 49 orang. Proses rekrutmen subjek dimulai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis umum dan khusus untuk mencari ciri dismorfik. Basis data OMIM digunakan untuk mengenali ciri dismorfik dan menegakkan diagnosis. Bila diagnosis tidak dapat ditegakkan, maka pasien masuk sebagai subjek penelitian. Setelah orangtua menandatangani *informed consent*, dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kromosom.

Darah vena diproses untuk dilakukan kultur terhadap sel limfosit. Kultur limfosit dilakukan dengan metode yang lazim digunakan di laboratorium sitogenetik Departemen Biologi FKUI. Kultur menggunakan medium RPMI 1640 Gibco® dengan ditambahkan pH-A-M Gibco®. Sinkronisasi mitosis dengan menambahkan *fluorodeoxyuridine* (Fdu) dan *bromodeoxyuridine* (BrdU); mitosis dihentikan dengan memberikan *colcemid*. Pewarnaan menggunakan Leishman's *stain solution*. Sediaan apus kromosom disiapkan menggunakan enzim tripsin. Analisis hasil

G-banding atau karyotyping menggunakan panduan yang digunakan di laboratorium sitogenetik di dunia, yaitu *International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)*.<sup>10</sup>

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (No: 31/H2.F1/ETIK/2012).

## Hasil

Terdapat 83 pasien dengan diagnosis MKM yang datang untuk pemeriksaan kromosom. Sebanyak 34 pasien dirujuk untuk tes konfirmasi karena dicurigai sebagai sindrom tertentu dan 49 pasien masuk kelompok non-sindromik yang direkrut sebagai subjek penelitian. Sebagian besar subjek berusia 28 hari - 12 bulan yaitu 26 orang (53,1%). Perempuan (25 subjek) lebih banyak dibandingkan laki-laki (21 subjek) dan 3 subjek memiliki genitalia ambigu. Deskripsi klinis seks ambigu adalah tidak terdapat penis, labia mayora, dan klitoris; labio minora hipoplasi; terdapat lubang uretra, dan tidak ada lubang vagina.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien yang Dikirim untuk Uji Konfirmasi (n=34)**

Karakteristik	Frekuensi
Kelompok Usia (%)	
0-28 hari	12,2
>28 hari-12 bulan	53,1
>12 bulan-5 tahun	28,6
>5 tahun	6,1
Jenis Kelamin (%)	
Perempuan	53,1
Laki-laki	44,9
Ambigu	2%
Kecurigaan Klinis (n)	
Sindrom Down	16
Sindrom Turner	8
Sindrom Edward	5
Sindrom Wolf Hiscchorn	3
Sindrom Di George	1
Sindrom Cri du Chat	1

## Profil Fenotip Subjek

Pada saat pemeriksaan, 21 subjek (42%) memiliki status nutrisi baik, 25 subjek (50%) gizi kurang dan 1 subjek gizi buruk. Terdapat 36 subjek (72%) *stunted* dan 3 subjek *severely stunted*. Sebanyak 17 subjek (34%) mengalami mikrosefali dan 1 subjek makrosefali. Fenotip subjek dikelompokkan berdasarkan *Human Phenotype*

*Ontology* (HPO) tahun 2017<sup>48</sup> (Tabel 2).

## Profil Karyogram

Dari 49 subjek yang dilakukan analisis kromosom dengan metode G-banding, 17 (35%) subjek memiliki kelainan jumlah dan struktur kromosom. Terdapat 5 subjek memiliki kromosom aneuploidi, 5 subjek kromosom translokasi, 2 subjek isokromosom, 3 subjek memiliki tambahan segmen kromosom, dan 2 subjek kromosom cincin. Tabel 3 menunjukkan profil karyogram subjek dengan aberasi kromosom. Terdapat 1 subjek dengan hasil karyotip yang meragukan, yaitu 47,XX+G. Berlebihnya jumlah kromosom sulit diketahui berasal dari kromosom nomor berapa karena tidak optimalnya kualitas pewarnaan dan *banding* sehingga direncanakan pembuatan preparat *banding* ulang untuk memastikan jenis kromosom tersebut.

## Diskusi

Subjek terbanyak adalah >28 hari - 12 bulan. Rentang usia tersebut sering dilaporkan di berbagai literatur bahwa MKM berat banyak menyebabkan kematian pada usia neonatal. Ketidakpastian terapi dan prognosis merupakan penyebab penundaan anak memperoleh pertolongan medis.<sup>11,12</sup>

Jumlah pasien laki-laki dan perempuan berimbang, berbeda dengan beberapa studi prevalensi MKM, yang menemukan prevalensi dan risiko MKM lebih tinggi pada laki-laki. Prevalensi MKM lebih tinggi 26% pada laki-laki dibandingkan perempuan<sup>13,14</sup> Namun pada diagnosis MKM spesifik dan subgroup MKM tertentu terdapat variasi prevalensi laki-laki dan perempuan. Hipospadia adalah malformasi kongenital yang tercantum di HPO 2017 dan pada penelitian ini ke-3 subjek dengan genitalia ambigu mengalami hipospadia. Kelainan kongenital genitoruraria memiliki prevalensi tertinggi dibandingkan MKM lainnya dan berasosiasi dengan anak laki-laki serta daerah urban.<sup>16</sup>

Fenotip berupa cacat bawaan bersifat multi-organ mulai dari kelainan sistem saraf, mata, leher-kepala, wajah-hidung-mulut, skeletal, kardiovaskular, sistem kulit, anggota gerak, sistem digestif, telinga, urogenitalia, sistem napas, dan jaringan ikat. Tiga fenotip tersering adalah hambatan pertumbuhan (26 dari 49 subjek), mikrosefali (12 dari 49 subjek) dan penyakit jantung bawaan (11 dari 49 subjek). Hemangioma, hernia inguinalis dan kelainan ekstremitas (metatarsus adduktus)<sup>15</sup> juga paling sering ditemukan. Di Amerika 5 malformasi kongenital tersering adalah *club foot*, *down syndrome*, *cleft palate*, kelainan tungkai dan penyakit jantung bawaan.<sup>16</sup>

Tabel 2. Jenis Fenotip MKM Non-Sindromik

Jenis Fenotip	Frekuensi	Jenis Fenotip	Frekuensi
Kelainan sistem syaraf		Kelainan sistem kardiovaskular	
<i>Agenesis septum pelucidum</i>	1	Penyakit Jantung Bawaan	11
Kelainan mata		Kelainan sistem skeletal	
Eksoftalmus	4	<i>Skeletal dysplasia</i>	1
Strabismus	3	<i>Genu varum, Bow legs</i>	6
Katarak	1	Kaki Pengkor	1
Koloboma palpebra	1	<i>Bowing femur</i>	1
Sklerokornea	1	Artrogifosis	2
Hipertelorism	1	Skoliosis	1
Lipatan <i>epicanthal</i>	18	<i>Macrocranium</i>	1
<i>Sparse eyebrow</i>	4	Hipoplasia <i>corpus vertebrae</i>	1
Kelainan leher dan kepala		Hipoplasia skapula	1
Mikrosefali	12	<i>Short ribs</i>	1
<i>Brachycephaly</i>	3	Deviasi ulnar	1
Kraniosinostosis	3	Kelainan Anggota Gerak	
Kelainan <i>forehead (wide/narrow/bulging/prominent)</i>	10	<i>Clenched hand</i>	2
<i>Short neck</i>	1	Polidaktili	1
<i>Bitemporal narrowing</i>	1	Sindaktili	1
Kelainan wajah, hidung dan mulut		Oligodaktili	1
<i>Cleft (palatum, labium)</i>	4	Araknodaktili	1
<i>Hemihypoplasia, asymmetric face</i>	2	Brakidaktili	1
<i>Small face</i>	1	Kelainan Telinga	
<i>Triangular face</i>	1	<i>Ear tag</i>	1
<i>Depressed nasal bridge</i>	18	<i>Malformation of ear</i>	1
<i>Short nose</i>	1	<i>Low-set ear</i>	3
<i>Blunted nose</i>	1	<i>Posteriorly rotated ear</i>	2
<i>Smooth philtrum</i>	2	<i>Prominent ear lobe</i>	1
<i>Macroglossia</i>	1	Kelainan Sistem Urogenitalia	
<i>Pointed chin</i>	1	Agenesis ginjal	1
<i>Micrognathia</i>	4	Kriptorkismus	4
<i>Small mouth</i>	1	<i>Ambiguous genitalia</i>	3
<i>High-arched palate</i>	1	<i>Clitoromegaly</i>	1
<i>Small jaw</i>	9	Mikro <i>labia majora</i>	1
<i>Tongue-tie</i>	2	Hipospadia	3
<i>Open mouth</i>	1	Kelainan Pertumbuhan Intrauterin	
<i>Wide mouth</i>	1	<i>Intrauterine growth restriction</i>	26
<i>Microstomia</i>	1	Normal	22
Kelainan Sistem Kulit		<i>Overgrowth</i>	1
Hemangioma	2	Kelainan Jaringan Ikat	
Kelainan Sistem Nafas		<i>Webbing genu</i>	1
Pneumotoraks	1	<i>Sacral dimple</i>	1
Laringo/trakeomalasia	3	Kelainan Pertumbuhan Postnatal	
Kelainan Sistem Digestif		Gagal tumbuh	26
Hernia (umbilikalis, inguinalis)	2	Perawakan pendek	39
Atresia ani	1	Kelainan Rongga Toraks	
		<i>Pectus excavatum</i>	1
		<i>Hydrops fetalis</i>	1

**Tabel 3. Profil Karyogram Subjek Penelitian dengan Aberasi Kromosom**

Aberasi Kromosom	Frekuensi	Fenotip Mayor
46,XY,add(13)(q34)	1	Mikrosefali, <i>Atrial Septal Defect</i> (ASD)
46,XY,22ps+	1	<i>Annular pancreas</i>
46,XY, iso 19	1	Mikrosefali
46,XX, ring 13	1	Mikrosefali
46,XY, ring 17	1	Mikrosefali
46,XX, r(4)(p16q35)	1	ASD
46,XY, 6 Mar, 17 dmin	1	Mikrosefali
46,XY, add(5)(p15)	1	ASD, Kaki Pengkor
46,XX/45XX Rob (13,15/q10.2,q10)	1	<i>Ventricular septal defect</i> (VSD)
46,XX, r(13) (p13q34)	1	Mikrosefali
45,X, iso X	1	<i>Webbed neck</i> , Celah bibir
45,XX Rob (13,14)(q10,q10)	1	Mikrosefali, VSD
45,XY, der(2)del(2)(q37.3)t(2;15)(q37.2;q11.2)	1	Mikrosefali
47,XX+G	1	Kaki Pengkor
47,XY,13+	1	Mikrosefali, Mikroftalmia, Celah bibir dan langit, VSD-ASD, Spina bifida
47, XX 18+	1	Mikrosefali, VSD, Abnormalitas skeletal
47,XX+21,add(21)(p13)	1	VSD
<b>Jumlah subjek</b>	<b>17</b>	

add=*additional*, ps+=ukuran satelit yang besar di lengan pendek kromosom, Mar=*marker*, dmin=*double minute*, Rob=*robertsonian*, del=*deletion*, t=*translocation*, der=*derivate*, iso=*isochromosome*. ASD=*atrial septal defect*, CTEV=*congenital talipes equinovarus*, VSD=*ventricle septal defect*.

Sebanyak 34,7% subjek menunjukkan kelainan kromosom besar sehingga dapat terdeteksi pada pemeriksaan kromosom konvensional. Tiga subjek memiliki kelainan jumlah kromosom yaitu trisomi pada kromosom 13, 18 dan kromosom dari kelompok G (sulit diidentifikasi, tipe *band*) serta kelainan struktur atau kombinasi kelainan jumlah dan struktur. Kelainan kromosom berukuran besar merupakan penyebab malformasi kongenital (7-12%).<sup>17</sup> Angka yang dilaporkan amat bervariasi dari tahun ke tahun, yang dapat disebabkan oleh semakin baiknya metode *G-banding*.

Pada penelitian ini kelainan kromosom yang ditemukan cukup banyak; dapat disebabkan oleh kompleksnya malformasi kongenital. Aberasi kromosom lebih sering pada malformasi yang lebih berat (10%) dan kompleks (12%).<sup>18</sup> Tujuh dari 17 subjek MKM non-sindromik yang terdapat kelainan kromosom memiliki kelainan jumlah kromosom berupa 3 monosomi dan 4 trisomi. Tiga subjek dengan monosomi terdiri atas 1 subjek dengan monosomi kromosom seks, yaitu 45X disertai isokromosom X. Fenotip subjek menyerupai sindrom turner karena ada *webbed neck* dan celah bibir. Varian sindrom turner dengan isokromosom pernah dilaporkan di Indonesia.<sup>19</sup> Dua kasus monosomi yang lain memiliki kelainan kromosom lebih kompleks

(translokasi) dan melibatkan autosom. 45,XX Rob (13,14)(q10,q10) melibatkan kromosom 13 dan 14 dengan gejala mikrosefali dan VSD. Kasus dengan karyotip yang sama pernah dilaporkan di Korea, tahun 2013 dengan gejala utama hipogonadotropik hipogonadism. Laporan tersebut melibatkan 10 kasus dengan karyotip sama dan rentang usia 5-12 tahun; tidak ada kelainan jantung bawaan. Subjek penelitian ini berusia <1 tahun, sehingga gejala endokrinologi belum jelas. Berdasarkan serial kasus tersebut, perlu dilakukan pemantauan jangka panjang terhadap fungsi endokrin untuk melakukan terapi dini terhadap kemungkinan gejala pubertas dini atau terlambat.<sup>20</sup>

Kelainan 45,XY,der(2)del(2)(q37.3)t(2;15)(q37.2;q11.2) bergejala utama mikrosefali. Kelainan kromosom tersebut belum pernah dilaporkan. Mikrosefali sering disebabkan oleh faktor genetik dan akibat amplifikasi *centrosome*,<sup>21</sup> terutama yang disertai keterlambatan perkembangan global dan dismorfik.<sup>22</sup> Sebuah kasus mikrosefali dan dismorfik dilaporkan memiliki kelainan delesi terminal kromosom 18.<sup>23</sup> Di Korea Lee et al<sup>26</sup> melaporkan 40 kasus mikrosefali memiliki kelainan kromosom dengan tambahan berupa keterlambatan perkembangan global, epilepsi dan dismorfik.<sup>24</sup>



Selain monosomi, juga terdapat 4 kasus dengan trisomi, yaitu (1) 47,XX+G; (2) 47,XY,13+; (3) 47, XX 18+; dan (4) 47,XX+21,add(21)(p13). Kasus nomor 1 tidak dapat ditentukan dengan pasti nomor kromosom yang berlebih hanya dipastikan sebagai kelompok G. Kromosom kelompok G berukuran kecil, maka bila kualitas pewarnaan kurang baik, pola *band* tampak tidak jelas sehingga perlu dilakukan pewarnaan ulang. Kasus nomor 2 adalah kelainan kromosom yang sering dilaporkan yaitu sindrom patau (trisomi 13) dan nomor 3 adalah sindrom edward (trisomi 18). Pada penelitian ini trisomi 13 memiliki gejala mikrosefali, mikroftalmia, celah bibir dan langit-langit, VSD-ASD, spina bifida. Spina bifida merupakan gejala *neural tube defect* yang sering ditemukan pada trisomi 13. Ensefalokel dan anensefali jarang dilaporkan.<sup>25</sup> Rodríguez et al melaporkan bahwa 3 dari 34 (8,8%) kasus trisomi 13 memiliki spina bifida.<sup>26</sup>

Terdapat 10 subjek yang tidak memiliki aneuploidi, namun menunjukkan kelainan struktur berupa translokasi, isokromosom, dan kromosom cincin. Kelainan struktur kromosom dapat bersifat balans dan tidak balans. Apabila kelainan struktur bersifat balans, maka set kromosom tetap jumlahnya, sehingga kemungkinan besar tidak menimbulkan kecacatan. Pada 6% kasus translokasi dan 9,4% kasus inversi yang balans dapat terjadi fenotip abnormal.<sup>27</sup> Kelainan struktur kromosom pada penelitian ini bersifat tidak balans, karena menimbulkan kecacatan dan kelainan yang paling sering adalah delesi, duplikasi dan insersi.

## Kesimpulan

Pemeriksaan *G-banding* memberikan hasil positif yang tinggi dengan (34,7%) pada pasien MKM non-sindromik. Dari 49 subjek yang dianalisis dengan metode *G-banding*, 35% subjek menunjukkan kelainan jumlah dan struktur kromosom. Terdapat 5 subjek memiliki kromosom aneuploidi, 5 subjek kromosom translokasi, 2 subjek isokromosom, 3 subjek memiliki tambahan segmen kromosom, dan 2 subjek kromosom cincin. Profil karyogram menunjukkan 1 subjek dengan karyotip meragukan (47,XX+G).

## Daftar Pustaka

- Gonzaludo N, Belmont JW, Gainullin VG, Taft RJ. Estimating the burden and economic impact of pediatric genetic disease. *Genet. Med.* 2019;21:1781-9. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0398-5>
- Wu Y, Al-Janabi H, Mallett A, Quinlan C, Scheffer IE, Howell KB, et al. Parental health spillover effects of paediatric rare genetic conditions. *Qual. Life. Res.* 2020;29:2445-54. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02497-3>
- Francine R, Pascale S, Aline H. Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors. *Univers. J. Public Health.* 2014;2:58-63. <https://doi.org/10.13189/ujph.2014.020204>
- Congenital Anomalies [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 Jul 8]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/congenital-anomalies#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/congenital-anomalies#tab=tab_1)
- Correa-Villaseñor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the centers for disease control and prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67:617-24. <https://doi.org/10.1002/bdra.10111>
- Kenneth Lyons Jones, Marilyn Crandall Jones, Miguel Del Campo. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. 1-6 p.
- Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:589-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.04.010>
- Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Microarray in medicine. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2014;24:24-36
- Ariani Y, Soeharso P, Sjarif DR. Genetics and genomic medicine in Indonesia. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5:103-9. <https://doi.org/10.1002/mgg3.284>
- Lisa G. Schaffer, Jean McGowan-Jordan, M Schmid. *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature*. Basel: Karger; 2013. 6-15 p.
- Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenet.* 2015;7:123. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0143-8>
- Bittel DC. Microarray analysis of gene/transcript expression in Prader-Willi syndrome: deletion versus UPD. *J Med Genet.* 2003;40:568-74. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.8.568>
- Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: A national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100:79-91. <https://doi.org/10.1002/bdra.23218>
- Elghanmi A, Razine R, Berrada R. Gender Difference in Specific Congenital Anomalies. *World J Res Rev.* 2017;5:106-7. ISSN: 2455-3956
- Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006;43:833-42. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.042796>

16. Verma RP. Evaluation and Risk Assessment of Congenital Anomalies in Neonates. *Children*. 2021;28:862. <https://doi.org/10.3390/children8100862>
17. Karaman B, Kayserili H, Ghanbari A, Uyguner ZO, Toksoy G, Altunoglu U, et al. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol Cytogenet*. 2018;11:45. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0395-z>
18. Nowakowska B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *J Appl Genet*. 2017;58:449–57. <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0407-4>
19. Arimbawa IM, Batubara JR, AAP BT, Pulungan AB. Karakteristik Sindrom Turner di Jakarta. *Sari Pediatri*. 2016;9:386.
20. Choi BH, Kim UH, Lee KS, Ko CW. Various endocrine disorders in children with t(13;14)(q10;q10) Robertsonian translocation. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18:111. <https://doi.org/10.6065/apem.2013.18.3.111>
21. Phan TP, Maryniak AL, Boatwright CA, Lee J, Atkins A, Tijhuis A, et al. Centrosome defects cause microcephaly by activating the 53BP1–USP28–TP53 mitotic surveillance pathway. *EMBO J*. 2021;4:1–18. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106118>
22. Aggarwal A, Mittal H, Patil R, Debnath S, Rai A. Clinical profile of children with developmental delay and microcephaly. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4:288–91. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.118781>.
23. Manolakos E, Kosyakova N, Thomaidis L, Neroutsou R, Weise A, Mihalatos M, et al. Complex chromosome rearrangement in a child with microcephaly, dysmorphic facial features and mosaicism for a terminal deletion del(18)(q21.32-qter) investigated by FISH and array-CGH: Case report. *Mol Cytogenet*. 2008;1:24. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-1-24>
24. Lee J, Park JE, Lee C, Kim AR, Kim BJ, Park WY, et al. Genomic Analysis of Korean Patient With Microcephaly. *Front Genet*. 2021;11:1–12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.543528>
25. Chen CP. Chromosomal Abnormalities Associated with Neural Tube Defects (I): Full Aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46:325–35. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60002-9](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60002-9)
26. Rodríguez JI, García M, Morales C, Morillo A, Delicado A. Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *Am J Med Genet*. 1990;36:513–6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320360429>.
27. Simioni M, Artiguenave F, Meyer V, Sgardioli IC, Viguetti-Campos NL, Lopes Monlleó I, et al. Genomic Investigation of Balanced Chromosomal Rearrangements in Patients with Abnormal Phenotypes. *Mol Syndromol*. 2017;8:187–94. <https://doi.org/10.1159/000477084>