

# BAB I

## PENGANTAR

### A. LATAR BELAKANG

Kemahakuasaan ALLAH SWT. sangat terlihat dari sempurnanya “Dia” telah menciptakan makhluknya. Semua komponen pembentuk struktur tubuh disusun dengan rapi dan sistematis yang berawal dari 4 basa penyusun DNA (A, C, G, T) pada berjuta pengkodean dalam pembentukan protein (dalam hal ini asam amino adalah mikro molekulnya sebagai substansi dasar kehidupan) dirancang sedemikian rapi dan teliti. Perubahan sedikit saja dalam urutan DNA itu akan berakibat fatal atau paling tidak menurunkan nilai fungsi hidup bagi makhluk tersebut.

Kelainan genetik adalah ilustrasi sempurna dari akibat kesalahan di atas. Dulu terdapat paradigma bahwa orang menganggapnya sebagai penyakit kutukan keturunan. Kemampuan dan keinginan manusia berikhtiar telah membuka cakrawala baru dalam memandang kelainan genetik tersebut.

Penyakit yang disebabkan kelainan genetik telah mendapat perhatian serius oleh para ilmuwan, dimana mereka mengharapkan dapat meminimalisir kelainan fisik yang akan terjadi (ekspresi fenotip). Kelainan genetik ini sangatlah perlu didiagnosis lebih dini untuk menanggulangi ekspresinya pada kelainan fisik.

Pendeteksian terhadap kelainan-kelainan genetik merupakan langkah awal dari penanganan diagnosis dan terapi pengendaliannya. Kemajuan di bidang bioteknologi

telah menemukan suatu metode untuk membantu proses pendeteksian tersebut yaitu metode **PCR** (*Polymerase Chain Reaction*). Metode ini sangat membantu proses pendeteksian, dimana metode ini berprinsip pada pengamplifikasian (penggandaan) dengan sederhana dan cepat terhadap fragment-fragmen yang dicurigai terjadi mutasi pada DNA dari individu yang mengalami kelainan genetik tersebut. Proses pengamplifikasian ini diperlukan karena dalam proses pendeteksian lebih lanjut diperlukan jumlah yang banyak dari suatu fragmen yang dicurigai mengalami mutasi.

Karya tulis ini dengan batasan 4 (empat) kelainan genetik yaitu:

1. Sindroma Waardenburg (pada gen *PAX3* dan *MITF*)
2. Ovalositosis
3. Defisiensi enzim Dehidrogenase Glukosa 6 Phospat (G6PD)
4. *Sickle-cell Anemia*

Diagnosis atau deteksi dengan metode ini dapat menyatakan bahwa penyakit atau kelainan genetik di atas dalam level molekuler, yang terdapat pada seseorang atau pada anaknya secara *manifest* (terekspresikan pada kelainan fisik) atau sebagai *carrier* (pembawa). Dengan cara ini dapat diketahui terjadi mutasi genetik tertentu di sekuen mana pada rantai DNA. Deteksi ini berdasarkan ada tidaknya gen termutasi sehingga dapat diadakan penapisan pada kelainan genetik tersebut.

Dalam hal ini PCR sebagai pengamplifikator, deteksi lebih lanjut dilakukan dengan menggunakan sekuens hasil amplifikasi PCR atau dengan metode Sequencing

(Purnomosari 1997). Kedua metode lanjutan terakhir akan menentukan ketepatan letak mutasi dan perubahan yang terjadi pada gen yang dicuriga.

## **B. Permasalahan**

Keempat kelainan di atas merupakan manifestasi dari kelainan atau mutasi dari gen, pendeteksian lebih dini dan tepat akan menjadi langkah awal dalam pendiagnosis maupun pengobatan kelainan genetik tersebut.

Kesalahan urutan basa DNA akan menghasilkan protein yang sangat berbeda dengan protein normal, berarti akan menghasilkan fungsi produk yang berbeda pula atau paling tidak mengurangi aktivitas mekanisme protein hasil. Setiap kelainan genetik memiliki perbedaan dari letak fragmen yang termutasi oleh karena itu akan terjadi perbedaan pada manifestasi klinisnya. Dalam contoh sindroma "Waardenburg" terjadi perbedaan letak mutasi pada WS1 (Sindroma Waardenburg tipe satu) letak mutasi pada gen PAX3 (Asher and Friedman 1990 *cit* Purnomosari 1997) dan WS2 (tipe dua) letak mutasi pada gen MITF (Hughes *et al.* 1994 *cit* Purnomosari 1997), dimana dari dua kelainan ini memiliki penampilan fenotip yang berbeda. Perbedaannya akan dibahas di bab selanjutnya. Dengan sebab itulah diperlukan perbanyakkan sekuen yang dicurigai mengalami mutasi agar dapat ditegakkan dengan sekuensing DNA.

Metode PCR adalah salah satu pemecahan masalah kebutuhan kuantitas fragmen yang tinggi, produk hasil dari metode ini dapat memenuhi jumlah minimal yang dibutuhkan. Dengan hasil yang signifikan untuk pendeteksian lebih lanjut oleh