

## Case Report

## Analisis Kromosom Pada Pasangan dengan Keguguran Berulang (Studi Kasus)

Made Rizel Antara Putra<sup>1\*</sup>, Retno Dwi Wulandari<sup>2</sup>, Harya Narottama<sup>3</sup>, Eva Diah Setijowati<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>2,4</sup>Departemen Ilmu Biomedis Genetika Medis, Fakultas Kedokteran, Laboratorium Genetika Medik, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

\*Corresponding e-mail: [maderizel@gmail.com](mailto:maderizel@gmail.com)

### Abstrak

**Latar Belakang:** Keguguran adalah penghentian kehamilan sebelum janin dapat hidup di luar rahim. Keguguran terdiri dari keguguran spontan dan keguguran karena proses induksi. Di Indonesia, angka keguguran mencapai sekitar 2 juta dengan 10-15% mengalami keguguran spontan. Keguguran yang terjadi 2 kali atau lebih didefinisikan sebagai keguguran berulang. Insidensi keguguran berulang semakin meningkat dan diperkirakan dialami sekitar 1-5% perempuan pada usia produktif. Keguguran berulang bersifat multifaktor, meliputi kelainan anatomi uterus, faktor autoimun, gangguan endokrin dan metabolisme, trombosis, serta kelainan genetik. Kelainan genetik mencakup kelainan kromosom atau mutasi pada gen. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kromosom pada pasangan dengan keguguran berulang. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Analisis kromosom dilakukan pada sepasang suami istri dengan riwayat tiga kali keguguran spontan. **Hasil:** Pada pemeriksaan kromosom didapatkan karyotip pasangan suami istri tersebut adalah 46,XY dan 46,XX. **Kesimpulan:** Analisis kromosom pada pasangan dengan keguguran berulang pada kasus ini tidak didapatkan adanya kelainan jumlah maupun struktur kromosom.

**Kata Kunci:** Keguguran, keguguran berulang, kromosom, genetik

## Chromosomal Analysis in a Couple with Recurrent Pregnancy Loss (Case Study)

### Abstract

**Background:** Miscarriage is the termination of pregnancy before the fetus can live outside the womb. Miscarriage consists of spontaneous miscarriage and induced miscarriage. In Indonesia, the miscarriage rate reaches around 2 million with 10-15% having spontaneous miscarriages. Miscarriages that occur 2 or more times are defined as recurrent pregnancy loss. The incidence of recurrent pregnancy loss is increasing and is estimated to be experienced by around 1-5% of women in productive age. Recurrent pregnancy loss is multifactorial, including uterine anatomical abnormalities, autoimmune factors, endocrine and metabolic disorders, thrombosis, and genetic disorders. Genetic abnormalities include chromosomal abnormalities or mutations in genes. This study aims to determine the chromosomal profile in couples with recurrent miscarriage. **Method:** This study was a descriptive observational study. Chromosome analysis was performed on a couple with a history of three spontaneous miscarriages. **Result:** Karyotyping result of the couple were 46,XY and 46,XX. **Conclusion:** Chromosome analysis in

couple with recurrent pregnancy loss in this case study showed no numerical or structural aberration.

**Keywords:** Miscarriage, recurrent pregnancy loss, chromosome, genetic

**ARTICLE HISTORY:**

Received 11-07-2024

Revised 14-12-2024

Accepted 29-12-2024

**PENDAHULUAN**

Keguguran adalah penghentian kehamilan sebelum janin dapat hidup di luar rahim. Terdapat dua jenis keguguran yaitu keguguran spontan dan keguguran karena faktor induksi (Firzaa, 2019). Keguguran yang terjadi 2 kali atau lebih didefinisikan sebagai keguguran berulang (Bender Atik et al., 2018).

Insidensi keguguran berulang semakin meningkat dan diperkirakan dialami sekitar 1-5% perempuan pada usia produktif. Keguguran berulang juga dialami oleh 15%-20% pasangan (Li et al., 2023). Penelitian berbasis registrasi retrospektif yang dilakukan dari tahun 2003 hingga 2012 di Swedia dengan data yang disediakan oleh Swedish National Board of Health and Welfare, sebanyak 6852 perempuan terdiagnosis dengan keguguran berulang (Rasmak Roepke et al., 2017). Di Indonesia, angka kejadian keguguran adalah sekitar 2 juta, sebanyak 10-15% di antaranya mengalami keguguran spontan (Sukyati et al., 2021).

Keguguran berulang bersifat multifaktor seperti kelainan anatomi uterus, faktor autoimun (sindrom antifosfolipid), gangguan endokrin dan metabolisme (hipotiroidisme, diabetes melitus), trombosis, serta kelainan genetik (Li et al., 2023). Kelainan genetik adalah kondisi yang diakibatkan kelainan pada kromosom atau gen tertentu. Kelainan genetik bisa disebabkan karena mutasi pada gen tunggal (*monogenic disorder*) atau Kelainan kromosom (kelainan jumlah maupun kelainan struktur) pada orang tua maupun janinnya (Rasool & Shrivastava, 2022). Pada 50% kasus, penyebabnya idiopatik dan tidak dapat dijelaskan. Kelainan kromosom pada orang tua ditemukan pada 3%-5% kasus keguguran berulang. Sekitar 3%-8% pasangan dengan keguguran berulang merupakan pembawa kelainan struktur kromosom. Pemeriksaan kromosom pada pasangan dengan keguguran berulang dilakukan untuk mengetahui penyebab keguguran berulang dan menjadi dasar dalam pemberian konseling genetik terkait opsi reproduksi bagi pasangan tersebut (Kocaaga et al., 2022).

Berdasarkan latar belakang di atas, studi kasus ini dilakukan untuk mengetahui gambaran kromosom pada sepasang suami istri dengan riwayat keguguran berulang.

**BAHAN DAN METODE**

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan No. 78/SLE/FK/UWKS/2024. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Sampel dalam penelitian ini adalah sepasang suami istri yang memiliki riwayat 3 kali keguguran dan memenuhi kriteria inklusi. Adapun kriteria inklusi sebagai berikut: pasangan suami istri yang mengalami dua atau lebih keguguran dan bersedia untuk terlibat dalam penelitian. Tidak terdapat kriteria eksklusi pada penelitian ini.

Analisis kromosom dilaksanakan di Laboratorium Genetika Medik Fakultas Kedokteran Wijaya Kusuma Surabaya pada bulan Mei tahun 2024. Analisis kromosom dilakukan dengan prosedur berikut:

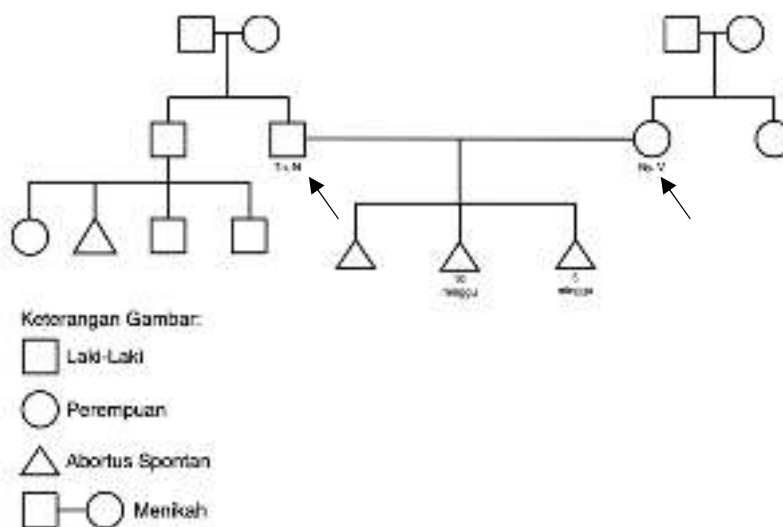
Kultur sel dilakukan dengan mengambil 3 ml darah dari vena mediana cubiti, kemudian dimasukkan ke dalam venoject berisi heparin. Sebanyak 0.4 ml darah dimasukkan ke dalam tabung *nunc* yang telah berisi media kultur, selanjutnya diinkubasi di dalam inkubator dengan suhu 37°C dan 5% CO<sub>2</sub>, selama 72 jam. Pada hari ke 3, sebelum panen (*harvesting*), ditambahkan colcemid untuk menghentikan mitosis pada fase metaphase. Tabung disentrifus pada 3500 rpm selama 10 menit, kemudian supernatant dibuang dan ditambahkan larutan KCl untuk

membengkakkan sel dan melisiskan membran sel. Setelah tabung disentrifus dan diambil supernatannya, ditambahkan larutan fiksatif (asam asetat : methanol=1 : 3), dilakukan berulang hingga didapatkan larutan jernih dengan endapan pellet putih di dasar tabung. Pellet ditetaskan ke atas slide dan dikeringkan sebelum pengecatan dengan Giemsa. Kromosom dapat dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 1500x dengan bantuan minyak emersi.

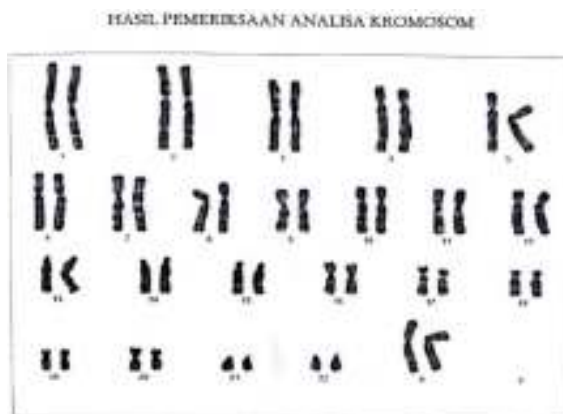
**HASIL**

Pasangan suami istri dengan riwayat keguguran berulang pada penelitian ini adalah Tn. N (34 tahun) dan Ny.V (30 tahun). Ny V memiliki berat badan 81 kg dan tinggi badan 153 cm, dengan *body mass index* (BMI) 35. Tn. N memiliki berat badan 78 kg, tinggi badan 173 cm, dengan BMI 26,8. Tn. N dan Ny. V menikah pada tahun 2012. Ny. V mengalami 3 kali keguguran, yang pertama terjadi sekitar tahun 2014 atau 2015, Ny.V tidak ingat terjadi keguguran pada minggu keberapa. Keguguran kedua terjadi pada tahun 2022 pada minggu ke 10 kehamilan dan keguguran ketiga terjadi pada tahun 2023 pada minggu ke 5 kehamilan. Ny. V memiliki riwayat kista, sudah dilakukan operasi setelah terjadi keguguran yang ketiga. Tn. N adalah perokok. Pasutri ini tidak memelihara hewan peliharaan. Ny. V belum pernah periksa TORCH, dan Tn. N belum pernah menjalani pemeriksaan (analisis) sperma.

Analisis pedigree pada keluarga Tn. N dan Ny. Y disajikan pada gambar 1. Hasil analisis kromosom pada pasangan suami istri Ny. V dan Tn. N disajikan pada gambar 2 dan gambar 3.



**Gambar 1.** Pedigree pada keluarga Tn. N dan Ny. V. Tn. N merupakan anak ke 2 dari dua bersaudara. Kakak Tn. N telah menikah dan memiliki 4 anak, dimana pada kehamilan ke 2 mengalami keguguran. Ny. V merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Tn. N menikah dengan Ny. V dan dari 3 kehamilan Ny. V terjadi keguguran spontan.



**Gambar 2.** Analisis kromosom pada Ny. V menunjukkan karyotip normal (46, XX) dengan jumlah kromosom 46 dan kromosom seks XX.



**Gambar 3.** Analisis kromosom pada Tn. N menunjukkan karyotip normal (46, XY) dengan jumlah kromosom 46 dengan kromosom seks XY.

### PEMBAHASAN

Keguguran berulang masih menjadi masalah yang kompleks dengan 50% kasus tanpa penyebab yang diketahui. Faktor genetik, kelainan struktur anatomis, disfungsi endokrin, faktor imunologis, dan infeksi berperan dalam keguguran berulang (Cao et al., 2022). Kelainan genetik meliputi kelainan kromosom acak saat gametogenesis, kelainan kromosom yang *unbalanced* (terdapat materi kromosom yang bertambah atau hilang) yang berasal dari orang tua dengan kelainan struktur kromosom yang *balanced* (tidak ada materi kromosom yang hilang atau bertambah), aneuploidi embrio *postzygotic*, dan mutasi gen (Yatsenko et al., 2021). Meskipun frekuensi kelainan kromosom pada pasangan dengan keguguran berulang bervariasi sesuai dengan populasi yang berbeda, kelainan kromosom terdeteksi pada rata-rata 2,7%-13,9% pasangan. Dalam penelitiannya, Kocaaga et al., (2022) melaporkan bahwa insiden kelainan kromosom sebesar 3,9% dengan kelainan struktur kromosom ditemukan pada 2,2% kasus. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa kelainan struktur kromosom lebih sering terjadi dibandingkan kelainan jumlah.

Pada kasus ini, meskipun telah mengalami tiga kali keguguran, tetapi hasil analisis sitogenetika tidak didapatkan adanya kelainan kromosom baik pada suami atau istrinya. Pada pasangan yang dikonfirmasi memiliki kariotipe normal, maka beberapa faktor lain dapat dipertimbangkan, antara lain faktor-faktor maternal mosaikisme, thrombophilia, infeksi TORCH, kelainan anatomi, penyakit endokrin, faktor imunologi dan faktor pada laki-laki (Berkay & Başaran, 2021; Cao et al., 2022; Pal et al., 2018; Pluchino et al., 2014; Tomkiewicz & Darmochwał-Kolarz, 2023; Turesheva et al., 2023).

Kromosom mosaik umumnya dikenal sebagai keberadaan sel-sel yang berbeda secara genetik dalam suatu individu. Mosaikisme terjadi selama perkembangan embrionik sebagai hasil dari kegagalan berpisah (*nondisjunction*) kromosom homolog saat proses pembelahan mitosis pada sel (Cao et al., 2022). Pada penelitiannya, Cao et al. (2022) ditemukan bahwa pada 8 pasangan suami istri dengan kariotip normal yang mengalami keguguran berulang menunjukkan adanya trisomi 15, 16, 22, dan triploidi pada materi abortusnya. Aneuploidi dan triploidi pada materi abortus mungkin disebabkan mosaikisme pada maternal.

Kemungkinan lain penyebab keguguran adalah Trombofilia, yaitu sekelompok kelainan yang mempengaruhi keadaan hiperkoagulasi darah dan menyebabkan trombosis. Faktor-faktor trombofilia dapat berupa mutasi gen protrombin (PT G20210A), defisiensi protein C dan protein S, defisiensi antitrombin III (ATIII), dan mutasi metylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Yang paling umum adalah mutasi faktor V Leiden (FVL). Trombosis pada sirkulasi uteroplasenta diduga menjadi penyebab Trombofilia (Tomkiewicz & Darmochwał-Kolarz, 2023).

Infeksi toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, dan herpes simplex (TORCH) merupakan infeksi yang juga dapat menyebabkan keguguran berulang. Dalam penelitiannya, Pal et al. (2018) menemukan 41,76% (71/170) maternal yang mengalami dua atau lebih keguguran dan secara

sitogenetik normal, didapatkan adanya infeksi TORCH. Agen TORCH menyebabkan keguguran berulang karena dapat melewati penghalang plasenta.

Faktor anatomi, seperti kelainan struktur uterus, dalam beberapa penelitian merupakan penyebab keguguran berulang pada sekitar 7-28% perempuan. Kelainan uterus kongenital yang paling umum ditemukan adalah septate uteri, arcuate, dan bicorporal uteri (Turesheva et al., 2023).

Diperkirakan sekitar 8% hingga 12% dari semua kasus keguguran berulang disebabkan oleh penyakit endokrin (*Polycystic Ovarian Syndrome* atau PCOS). Adanya hipofibronolisis yang terkait dengan tingginya kadar Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) menjadi penyebab potensial keguguran berulang pada wanita dengan PCOS (Pluchino et al., 2014).

Sindrom antifosfolipid merupakan penyakit autoimun yang paling sering dikaitkan dengan keguguran berulang. Autoantibodi yang terdeteksi pada sindrom antifosfolipid adalah anti-kardioprotein, antikoagulan lupus, anti  $\beta 2$  glikoprotein-1. Autoantibodi ini telah dikonfirmasi berhubungan dengan keguguran (Berkay & Başaran, 2021).

Faktor lain yang juga dipertimbangkan adalah faktor laki-laki. Sperma pada laki-laki yang pasangannya menderita keguguran berulang pada umumnya mengalami penurunan viabilitas secara signifikan, berkurangnya sperma dengan morfologi normal, berkurangnya total mobilitas progresif dan persentase rata-rata DNA yang rusak lebih tinggi daripada pria yang pasangannya tidak menderita keguguran berulang. Penelitian menunjukkan bahwa indeks fragmentasi DNA sperma yang lebih tinggi berhubungan dengan keguguran berulang, tetapi hal ini masih memerlukan pembuktian lebih lanjut (Tomkiewicz & Darmochwał-Kolarz, 2023).

Untuk lebih mengetahui penyebab dari keguguran berulang diperlukan evaluasi lebih lanjut, seperti pemeriksaan TORCH, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), histeroskopi, antikardioprotein, antikoagulan lupus, dan glikoprotein anti-beta 2 (Sharath Pillarisetty & Mahdy, 2024).

Pada pasangan dengan keguguran berulang yang disebabkan oleh faktor genetik, apabila ingin mendapatkan keturunan normal, dapat menggunakan metode *Preimplantation Genetic Diagnosis* (PGD); *Preimplantation Genetic Screening* (PGS) atau *Preimplantation Genetic Testing Aneuploidy* (PGTA). Metode-metode tersebut digunakan untuk analisis genetik pada embrio yang dihasilkan melalui metode *assisted reproductive technology* (ART) atau proses bayi tabung. Tes PGD digunakan untuk deteksi kelainan genetik tertentu yang mungkin diwariskan dari salah satu atau kedua orang tua. Tes PGS merupakan skrining genetik pada embrio, sedangkan PGTA untuk mendeteksi ada tidaknya kelainan jumlah kromosom (aneuploidy) (Tomkiewicz et al., 2023).

## KESIMPULAN

Hasil analisis kromosom pada pasangan suami istri (Tn. N dan Ny. V) tidak didapatkan kelainan jumlah maupun struktur kromosom, dengan karyotip Tn. N dan Ny. V adalah 46, XY dan 46, XX.

**Saran:** Pada pasangan dengan keguguran berulang dapat menjalani metode bayi tabung untuk kehamilan selanjutnya yang diikuti dengan pemeriksaan PGTA pada embrio sebelum ditransfer ke dalam rahim ibu.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada ibu Luluk Tursilowati, AMd., SPd yang telah membantu dalam pengerjaan di laboratorium.

## DAFTAR PUSTAKA

Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Nelen, W., Peramo, B., Quenby, S., Vermeulen, N., & Goddijn, M. (2018). ESHRE guideline: recurrent

- pregnancy loss. *Human Reproduction Open*, 2018(2).  
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
- Berkay, E. G., & Başaran, S. (2021). NEW APPROACHES TO EXPLAINING THE ETIOLOGY IN RECURRENT PREGNANCY LOSSES. In *Istanbul Tip Fakültesi Dergisi* (Vol. 84, Issue 1, pp. 135–144). Istanbul University Press. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.2020.0008>
- Cao, C., Bai, S., Zhang, J., Sun, X., Meng, A., & Chen, H. (2022). Understanding recurrent pregnancy loss: Recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. In *Medical Review* (Vol. 2, Issue 6, pp. 570–589). Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0030>
- Firzaa, N. R. (2019). A Comparative Legal Studies of Abortion Policies in Indonesia, Malaysia and England. *Indonesian Comparative Law Review*, 2(1). <https://doi.org/10.18196/iclr.2114>
- Kocaaga, A., Kilic, H., & Gulec, S. (2022). The pattern of chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages: a single center retrospective study. *Annals of Saudi Medicine*, 42(6), 385–390. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2022.385>
- Li, Q., Chen, S., Dong, X., Fu, S., Zhang, T., Zheng, W., Tian, Y., & Huang, D. (2023). The Progress of Research on Genetic Factors of Recurrent Pregnancy Loss. In *Genetics Research* (Vol. 2023). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2023/9164374>
- Pal, A. K., Ambulkar, P. S., Waghmare, J. E., Wankhede, V., Shende, M. R., & Tarnekar, A. M. (2018). Chromosomal aberrations in couples with pregnancy loss: A retrospective study. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 11(3), 247–253. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_124\\_17](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_124_17)
- Pluchino, N., Drakopoulos, P., Wenger, J. M., Petignat, P., Streuli, I., & Genazzani, A. R. (2014). Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). In *HORMONES* (Vol. 2014, Issue 3).
- Rasmak Roepke, E., Matthiesen, L., Rylance, R., & Christiansen, O. B. (2017). Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(11), 1365–1372. <https://doi.org/10.1111/aogs.13210>
- Rasool, A. U., & Shrivastava, P. (2022). review study on genetic disorder diseases. *International Journal of Health Sciences*, 13574–13579. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.8546>
- Sharath Pillarisetty, L., & Mahdy, H. (2024). *Recurrent Pregnancy Loss*.
- Sukyati, I., Kurniawati, W., & Rebo, P. (2021). Nursing Theory Application Of Need For Help And Unpleasant Symptoms In The Abortus Inkompli Case ARTICLE INFORMATION. In *Nursing Academy, East Jakarta, Jl. Tanah Merdeka* (Vol. 2, Issue 1). <https://jurnal.akperrscikini.ac.id/index.php/JKC>
- Tomkiewicz, J., & Darmochwał-Kolarz, D. (2023). The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12144768>
- Turesheva, A., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Marat, A., Kanabekova, P., Kaldygulova, L., Amanzholkzy, A., Ryzhkova, S., Nogay, A., Khamidullina, Z., Ilmaliyeva, A., Almawi, W. Y., & Atageldiyeva, K. (2023). Recurrent Pregnancy Loss Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. Fresh Look into a Full Box. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12124074>
- Yatsenko, S. A., Quesada-Candela, C., Saller, D. N., Beck, S., Jaffe, R., Kostadinov, S., Yanowitz, J., & Rajkovic, A. (2021). Cytogenetic signatures of recurrent pregnancy losses. *Prenatal Diagnosis*, 41(1), 70–78. <https://doi.org/10.1002/pd.5838>