

Referat Orthopaedi & Traumatologi Lanjut - 1

Departemen Orthopaedi & Traumatologi FKUP/RS Hasan Sadikin Bandung

Oleh : Reza Devianto, dr.

Pembimbing : Yoyos Dias Ismiarto, dr., SpOT(K)., M.Kes.

Fathurachman, dr., SpOT., M.Kes

BAB I PENDAHULUAN

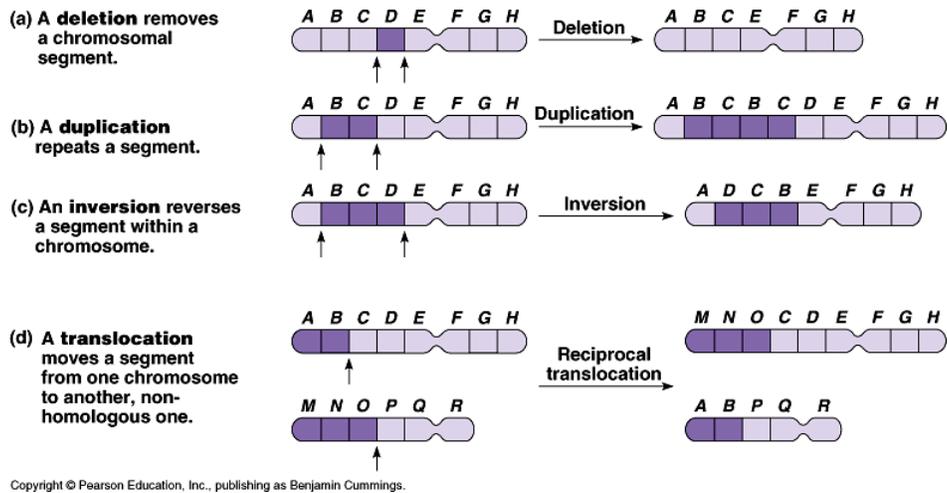
1.1. Latar Belakang

Tidak jarang orang yang belum mengetahui mengenai kelainan genetik. Kelainan genetik adalah penyakit turunan karena ada perubahan dalam sel ketika mengalami meiosis, baik dalam meiosis I maupun meiosis II, sehingga terjadi kesalahan atau rusaknya kromosom tertentu. Kelainan genetik ada yang berdasarkan perubahan dalam jumlah kromosomnya, dan perubahan pada struktur kromosomnya.

Perubahan jumlah kromosom, terjadi kesalahan ketika distribusi kromosom, yaitu keadaan di mana kromosom homolog tidak memisahkan diri ketika meiosis I atau kromatid saudara (*sister chromatid*) gagal berpisah ketika meiosis II => *nondisjunction*. Sehingga, terdapat gamet yang mendapat kromosom dengan jumlah yang sama, dan gamet lainnya tidak mendapat salinannya dan terjadi keturunan mendapat salinan gametosis yang tidak normal.

Jika perubahan pada struktur kromosom, antara lain :

- a. Delesi : fragmen kromosom hilang saat pembelahan sel
- b. Duplikasi : fragmen kromosom melakukan penggandaan
- c. Inversi : fragmen menempel dengan arah terbalik
- d. Translokasi : fragmen bergabung dengan kromosom *non*-homolog



Gambar 1.1 Perbedaan delesi, duplikasi, inversi, dan translokasi

a. delesi, b. duplikasi, c. inversi, d. translokasi.

sumber : <http://masteringyourwaytomedschool.blogspot.com/p/bio-1000->

BAB II

PEMBAHASAN

2.1. Definisi dan Anatomi *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)

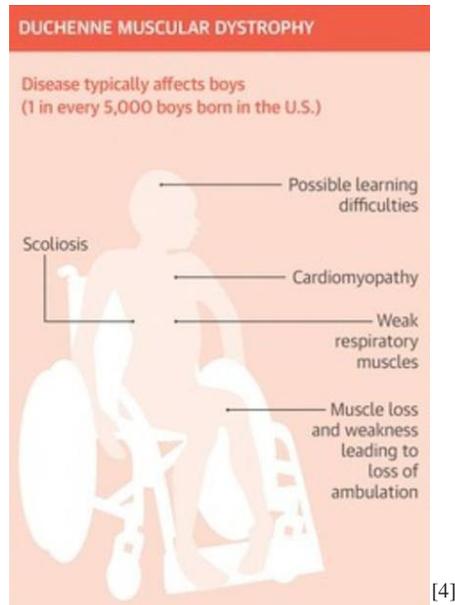
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) adalah kelainan genetik yang ditandai dengan degenerasi dan kelemahan otot progresif. Ini adalah salah satu dari sembilan jenis distrofi otot. DMD disebabkan oleh tidak adanya distrofin, suatu protein yang membantu menjaga sel-sel otot tetap utuh.^[3]

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) adalah gangguan resesif *X-linked* yang ditandai oleh penurunan otot.^[8,9] *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) adalah salah satu dari sembilan distrofi otot. Sebelumnya yang dimaksud dengan *Muscular Dystrophy* (MD) adalah suatu kelompok yang terdiri lebih dari 30 penyakit genetik yang ditandai dengan kelemahan progresif dan degenerasi pada otot rangka yang mengendalikan gerakan.^[7]

Distrofi otot adalah sekelompok kondisi genetik yang ditandai oleh kelemahan otot progresif dan wasting (atrofi). Jenis *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) adalah kondisi terkait yang terutama memengaruhi otot rangka, yang digunakan untuk pergerakan, dan otot jantung (jantung). Bentuk-bentuk distrofi otot ini terjadi hampir secara eksklusif pada pria.^[1]

DMD memiliki tanda dan gejala yang sama dan disebabkan oleh mutasi berbeda pada gen yang sama. Kedua kondisi ini berbeda dalam tingkat keparahannya, usia onset, dan laju progresinya. Pada anak laki-laki dengan *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD), kelemahan otot cenderung muncul pada anak usia dini dan memburuk dengan cepat.^[1]

Salah satu anatomi yang paling menonjol pada penderita DMD, yaitu ukuran otot yang semakin lama, semakin mengecil dari ukuran normal sebelumnya, sehingga penderita mengalami penurunan otot.



Gambar 2.1 Ilustrasi penderita DMD

DMD sering terjadi pada anak laki-laki (1 : 5000 anak laki-laki lahir di U.S), dan gejala-gejala yang dialami penderita.

sumber : <http://www.onlinejacc.org/content/67/21/2533/F4>

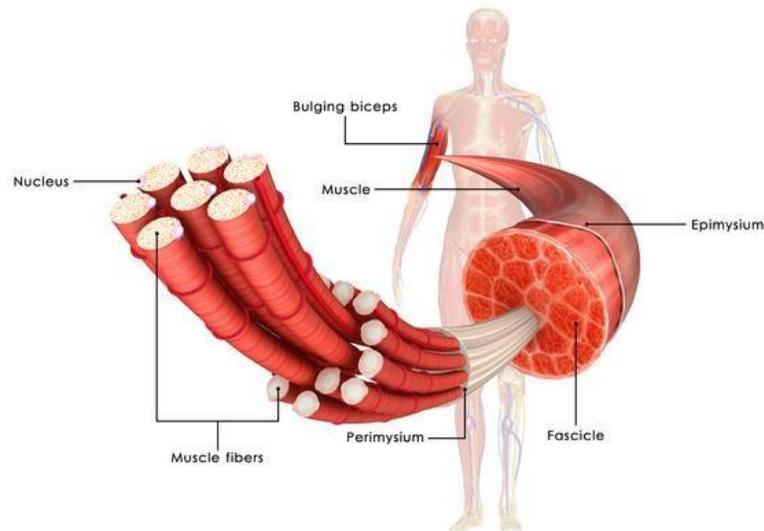
Normal biceps Muscular dystrophy



Gambar 2.2 Otot progresif dan wasting (atrofi)

Perbedaan otot biceps pada keadaan normal dan distrofi otot yang mengecil dari ukuran sebelumnya.

sumber : <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/dystrophic-arm-muscle.jpeg>



Gambar 2.3 Otot rangka

Bagian-bagian dari otot rangka

sumber : <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/skeletal-muscle-anatomy.jpeg>

2.2. Gejala *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)

Kelemahan otot dapat dimulai sejak usia 3 tahun. Pertama mempengaruhi otot-otot pinggul, area panggul, paha dan bahu, dan kemudian otot rangka (sukarela) di lengan, kaki, dan badan. Betis sering diperbesar. Pada awal remaja, otot jantung dan pernapasan juga terpengaruh.^[3]

Gejala-gejala penderita *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD), antara lain :^[8, 9]

- Gaya berjalan melenggang
- Sering terjatuh ketika berjalan
- Kesulitan dalam jalan menanjak, biasanya muncul pada anak mulai berjalan
- Kelemahan otot meningkat, dan kondisi pernapasan dan kardiovaskular berkembang, sehingga individu terbatas pada kursi roda, biasanya pada usia 7-10 tahun.

Anak-anak yang terkena mungkin mengalami keterlambatan keterampilan motorik, seperti duduk, berdiri, dan berjalan. Mereka biasanya bergantung pada kursi roda pada masa remaja. Dalam kebanyakan kasus, kelemahan otot menjadi jelas nanti di masa kanak-kanak atau di masa remaja dan memburuk pada tingkat yang jauh lebih lambat.

DMD dikaitkan dengan kondisi jantung yang disebut kardiomiopati. Bentuk penyakit jantung ini melemahkan otot jantung, mencegah jantung memompa darah secara efisien. Pada DMD, kardiomiopati biasanya dimulai pada masa remaja. Kemudian, otot jantung membesar, dan masalah jantung berkembang menjadi kondisi yang dikenal sebagai kardiomiopati dilatasi. Tanda dan gejala kardiomiopati dilatasi dapat mencakup detak jantung tidak teratur (aritmia), sesak napas, kelelahan ekstrem (kelelahan), dan pembengkakan pada tungkai dan kaki. Masalah jantung ini memburuk dengan cepat dan menjadi mengancam jiwa dalam banyak kasus. Laki-laki dengan *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) biasanya hidup sampai usia dua puluhan. [5]

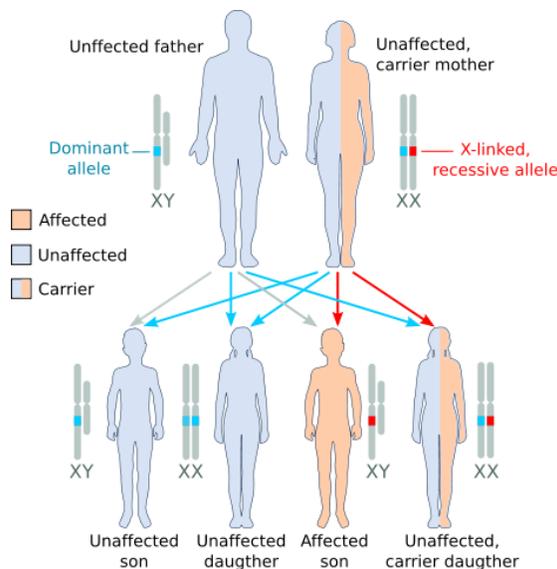
Gambar 2.4 Pembengkakan pada tungkai dan kaki

Pembengkakan yang terjadi pada tungkai dan kaki yang disebabkan oleh ventrikel jantung membesar (kardiomiopati dilatasi)

sumber : <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/edema-of-the-leg-and-foot.jpeg>



2.3. Etiologi *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)



Gambar 2.5 X-linked recessive pedigree for duchenne muscular dystrophy

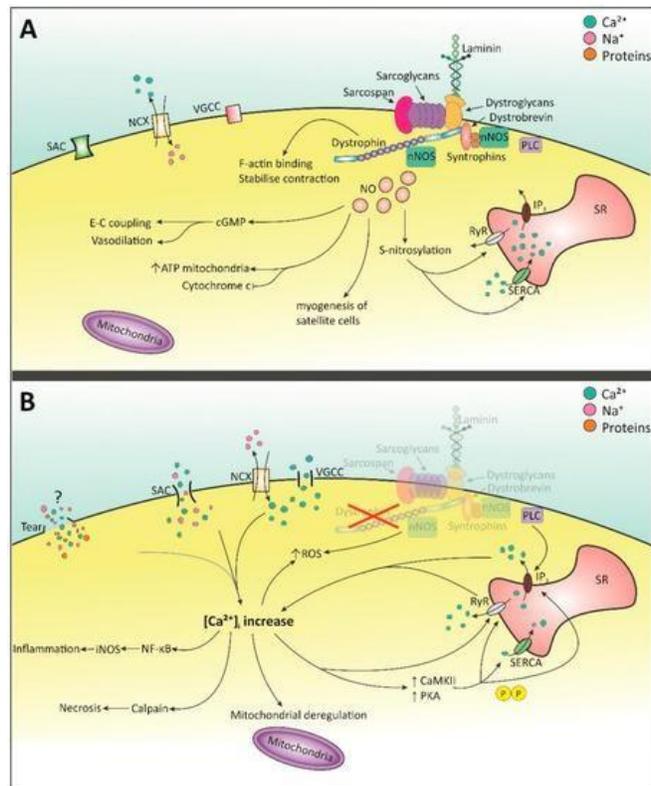
Untuk yang orang yang terkena DMD, berwarna biru; Perempuan tidak terkena DMD, tetapi ia *carrier* DMD yang akan berdampak kepada anak laki-laknya, yang berwarna biru-merah

Kondisi yang paling sering mempengaruhi anak laki-laki, karena cara penyakit ini diturunkan. Ibu dari laki-laki ini dianggap heterozigot untuk alel resesif *X-linked* ini. Kelainan resesif ini sangat jarang terjadi pada wanita karena anak perempuan yang merupakan pembawa penyakit (wanita dengan gen yang cacat, tetapi tidak memiliki gejala sendiri) masing-masing memiliki 50% kemungkinan memiliki penyakit.

Anak-anak perempuan masing-masing memiliki kemungkinan 50% menjadi pembawa, dan anak perempuan harus mewarisi banyak alel mutan dari ibu dan ayah mereka yang terkena dampaknya. DMD terjadi pada sekitar 1 dari setiap 3.600 bayi laki-laki, karena ini adalah kelainan bawaan, risikonya mencakup riwayat keluarga DMD. [2, 10]

2.4. Patofisiologi *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)

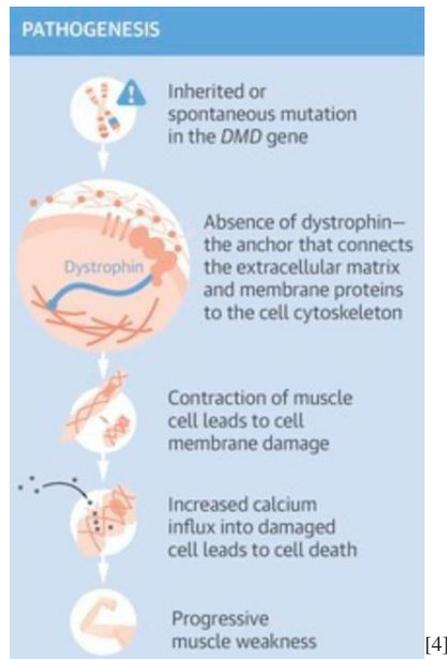
Jelas bahwa distrofin memainkan peran penting dalam sel. Dengan menghubungkan dengan laminin di terminal-C melalui kompleks dystroglycan, aktin di terminal-N, dan pengulangan seperti spektrin 11-17 dalam domain batang, distrofin memberikan stabilitas pada sel dan mencegah kerusakan dari kontraksi otot. Ini juga terlibat dalam pensinyalan melalui hubungannya dengan kompleks dystroglycan (DGC) di domain yang kaya sistein dan C-terminus dan neuronal nitric oxide synthase (nNOS) pada domain batangnya (Gambar 2.5). Lokasi mutasi / penghapusan dalam gen dystrophin berkorelasi dengan tingkat keparahan kardiomiopati. Penghapusan yang mempengaruhi domain terminal-amino (promotor otot, ekson 1 atau daerah intronik) dikaitkan dengan DCM onset dini, sedangkan penghapusan pada domain rod dan engsel 3 menghasilkan onset DCM onset lambat (pertengahan 40-an). Tidak adanya protein ini, seperti halnya pada DMD, membuat sel-sel kerangka dan jantung lebih rentan terhadap kerusakan pada kontraksi otot. Peningkatan permeabilitas membran sel juga telah diamati, mungkin karena peroksidasi lipid oleh fosfolipase A2 atau spesies oksigen reaktif (ROS). Ini memungkinkan protein yang lebih besar, seperti CK, untuk melintasi membran sel. Lebih lanjut, banyak jalur pensinyalan di dalam sel dipengaruhi dan faktor-faktor ini menyebabkan ketidakseimbangan dalam lingkungan intraseluler, yang selanjutnya mengakibatkan kerusakan otot sel dan akhirnya nekrosis. Patologi otot berikutnya ditandai dengan degenerasi dan regenerasi sel, di mana sel-sel otot akhirnya digantikan oleh jaringan fibrotik. [5]



Gambar 2.6 Jalur molekuler yang melibatkan pensinyalan Ca^{2+} dan NO dalam sel yang sehat dan distrofik.

(A) Dystrophin muncul: Ca^{2+} diseimbangkan oleh SACs, NCX dan VGCC. nNOS diaktivasi oleh calmodulin yang bergantung pada Ca^{2+} . NO diproduksi yang terlibat dalam banyak proses termasuk kopling E-C normal, dan S-nitrosilasi SERCA dan RyR. Setelah E-C coupling, $[\text{Ca}^{2+}]$ naik melalui pembukaan reseptor RyR dan IP₃. Ketika stimulus berhenti, Ca^{2+} intraseluler kembali normal melalui SERCA dan saluran sel Ca^{2+} lainnya yang dapat difungsikan. (B) Tidak ada distrofin: robekan membran, SAC, NCX, dan VGCC meningkatkan Ca^{2+} intraseluler. Peningkatan Ca^{2+} meningkatkan CaMKII dan PKA yang hyper-phosphorylate Ca^{2+} saluran pada SR. Level SERCA dapat menurun dan RyR menjadi sensitif terhadap Ca^{2+} . Mis-lokalisasi nNOS mengganggu pensinyalan dan fungsi NO. Ini dikombinasikan dengan peningkatan Ca^{2+} meningkatkan produksi ROS. Peningkatan $[\text{Ca}^{2+}]$ saya memunculkan beberapa peristiwa merugikan. SACs: saluran terentang-diaktifkan; NCX: Penukar Na^+ - Ca^{2+} ; VGCC: Saluran Ca^{2+} berpagar tegangan; nNOS: neuronal nitric oxide synthase; SERCA: Retikulum sarkoplasma / endoplasma Ca^{2+} -ATPase; RyR: reseptor ryanodine; NO: nitric oxide; IP₃: inositol 1,4,5-trifosfat; SR: retikulum sarkoplasma; CaMKII: calmodulin-kinase II; PKA: protein kinase A.

sumber : <https://www.mdpi.com/1420-3049/20/5/8823/htm>



Gambar 2.7 Proses terjadinya otot yang melemah akibat adanya distrofin.

sumber : <http://www.onlinejacc.org/content/67/21/2533/F4>

2.5. Pemeriksaan Fisioterapi terhadap *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)

1) Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Adapun pemeriksaan penunjang untuk *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD), antara lain :

a. Pemeriksaan laboratorium

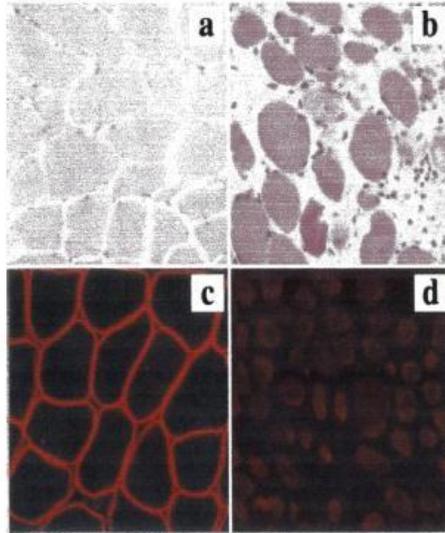
Kadar kreatin kinase serum adalah yang paling bernilai dan umum digunakan untuk mendiagnosis DMD. Kadar kreatin kinase serum berkisar 10-20 kali normal atau lebih (normal: <160 IU/L).

b. Elektromiogram (EMG)

Elektromiogram menunjukkan gambaran miopati dan tidak spesifik untuk DMD. EMG menunjukkan fibrilasi, gelombang positif, amplitude rendah, potensial motor unit poliphasik kadang-kadang frekuensi tinggi.

c. Biopsi

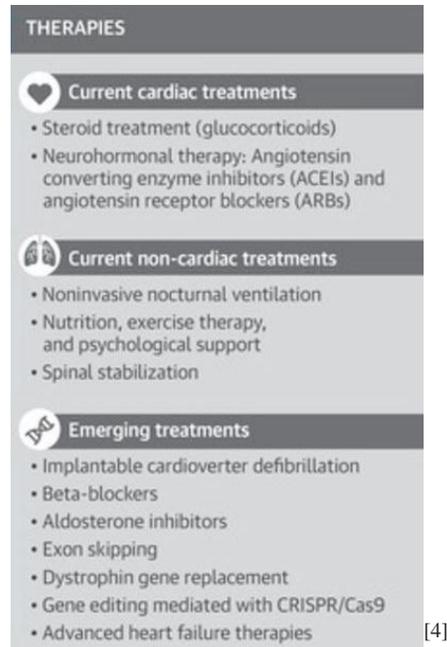
Secara histologi menunjukkan variasi ukuran serat, degenerasi dan regenerasi serat otot, kelompok fibrosis endomysial, ukuran serat lebih kecil, dan adanya limfosit. Degenerasi melebihi regenerasi dan terjadi penurunan jumlah serat otot, digantikan dengan lemak dan jaringan konektif (fibrosis).^[6]



Gambar 2.8 Biopsi otot

a. normal. b. biopsi abnormal: ukuran serat bervariasi, degenerasi, regenerasi, infiltrasi sel, dan fibrosis. c. analisis immunofloresen normal. d. hilangnya sarcolemma.

sumber : <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id/index.php/art/article/view/62/59>



Gambar 2.9 Macam-macam terapi yang dapat dilakukan untuk penderita DMD

sumber : <http://www.onlinejacc.org/content/67/21/2533/F4>

2) Pemeriksaan genetik

Pemeriksaan genetik untuk mengetahui adanya delesi pada kedua titik penting gen dengan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) multipleks dapat mengidentifikasi adanya delesi sekitar 60% pasien, tetapi teknik ini tidak bisa mengidentifikasi adanya penduplikasian atau untuk menentukan genotip pada wanita *carrier*. Untuk menentukan *carrier* dengan *multiplex amplifiable probe hybridization*. Pemeriksaan sel darah putih atau sel otot akan dapat memperlihatkan adanya mutasi gen distrofin. [6]

2.6. Intervensi Fisioterapi terhadap *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)

Dalam intervensi atau penatalaksanaan *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) membutuhkan multidisiplin keahlian, diantaranya fisioterapi, neurologi, psikiatri, bedah ortopedi, kardiologi, pulmonology, dan gizi. Tetapi, makalah ini hanya membahas penatalaksanaan fisioterapi terhadap DMD.

Fisioterapi berperan penting untuk pemeliharaan fungsi otot dan dapat mencegah terjadinya kontraktur pada penderita DMD. Tetapi jika telah muncul kontraktur, fisioterapi tidak banyak bermanfaat. Sembilan puluh persen penderita cenderung timbul skoliosis. Pengawasan terhadap perkembangan adanya skoliosis harus dimulai sebelum hilangnya kemampuan berjalan, termasuk profilaksis dengan fisioterapis dan tempat duduk yang sesuai untuk mencegah ketidaksimetrisan pelvis dan memberikan dukungan postural. Skoliosis yang terjadi secara klinis, diindikasikan, dikoreksi dengan pembedahan. ^[6]

BAB III

PENUTUP

3.1. Kesimpulan

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) adalah kelainan genetik terapat *X-linked* yang biasa terjadi pada anak laki-laki karena ibu dari laki-laki ini dianggap heterozigot untuk alel resesif *X-linked* ini. Kelainan resesif ini sangat jarang terjadi pada wanita karena anak perempuan yang merupakan pembawa penyakit (wanita dengan gen yang cacat, tetapi tidak memiliki gejala sendiri) masing-masing memiliki 50% kemungkinan memiliki penyakit. DMD terjadi pada sekitar 1 dari setiap 3.600 bayi laki-laki.

Gejala DMD, yaitu mempengaruhi otot-otot pinggul, area panggul, paha dan bahu, dan kemudian otot rangka (sukarela) di lengan, kaki, dan badan. Betis semakin membesar. Pada awal remaja, otot jantung dan pernapasan juga terpengaruh.

Untuk pemeriksaan, dapat dilakukan pemeriksaan fisik; pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium, EMG dan biopsi; serta pemeriksaan genetik. Setelah tahap pemeriksaan, penderita selanjutnya melakukan penatalaksanaan bersama multidisplin keahlian. Salah satunya dengan fisioterapi sebagai penatalaksana yang memelihara fungsi otot dan dapat mencegah terjadinya kontraktur pada penderita DMD, dan mempertahankan bentuk tubuh pasien.

3.2. Saran

Penulis mengharapkan saran dan kritik yang dapat memotivasi dan membangun dalam tulisan makalah “*Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)” agar tulisan penulis ke depannya dapat lebih baik lagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. *Genetics Home Reference*. (2019). Diakses dari <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy> (16 Maret 2019)
2. *Medline Plus*. (2019). Diakses dari <https://medlineplus.gov/ency/article/000705.htm> (16 Maret 2019)
3. *Muscular Dystrophy Association*. (2019). Diakses dari <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy> (16 Maret 2019)
4. Kamdar and Garry, Daniel J. (2016). *Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 67. Diakses dari <http://www.onlinejacc.org/content/67/21/2533/F4> (16 Maret 2019)
5. Leonidas A, Phylactou. (2015). *Current Understanding of Molecular Pathology and Treatment of Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy*. MDPI. Vol. 20. Diakses dari <https://www.mdpi.com/1420-3049/20/5/8823/htm> (16 Maret 2019)
6. Syarif I, Widiasteti. (2009). Distrofi Mscular Duchenne. *Majalah Kedokteran Andalas*. Diakses dari <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id/index.php/art/article/view/62/59> (16 Maret 2019)
7. Intan, Novia. Makalah MD. *Academia Edu*. Diakses dari [https://www.academia.edu/23694369/Makalah MD](https://www.academia.edu/23694369/Makalah_MD) (16 Maret 2019)
8. Mader & Windelspecht. (2016). *Human Biology*. McGraw-Hill Education. *Fourteenth edition*.
9. Mader & Windelspecht. (2018). *Human Biology*. McGraw-Hill Education. *Fifteenth edition*.
10. Robert J. Brooker. (2016). *Concepts of Genetics*. McGraw-Hill Education. *Second Edition*.