



Literature Review: Expanded Carrier Screening dan Keputusan Reproduksi

Eliza Haryanti¹, Legiran^{2*}

¹Magister Biomedik, Fakultas kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Indonesia

Abstrak

Dengan melakukan skrining genetik, calon orang tua dapat memperoleh informasi tentang apakah mereka memiliki peningkatan risiko mengandung anak yang terkena kondisi autosomal resesif atau terkait-X yang nantinya dapat mempengaruhi perencanaan dan tata laksana selama prakonsepsi dan masa kehamilan. *Expanded carrier screening* (ECS) merupakan pilihan bagi pasien dalam mengambil keputusan reproduksi dengan mempertimbangkan informasi genetik. Artikel ini bertujuan meninjau literatur yang tersedia saat ini tentang faktor-faktor yang terkait dengan pengambilan keputusan pasangan reproduksi setelah mendapat hasil dari ECS. Metode yang digunakan adalah *systematic literature review* menggunakan alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) dengan mengumpulkan artikel, sesuai yang didapat dari database *PubMed*, *Wiley Online Library*, *Science Direct* dan *Cochrane*, dengan kata kunci "*reproductive couples*", "*expanded carrier screening*", "*recessive genetic*", "*reproductive decisions*". Dari hasil analisis dipilih 8 artikel yang sesuai kriteria. Kesimpulannya adalah pasangan pembawa dengan penyakit parah atau berat cenderung memilih untuk menjalankan tindakan reproduksi. Hasil diskusi dengan pasangan, tingkat kepercayaan, dan kecemasan terhadap pemeriksaan ECS ikut berpengaruh dalam pengambilan keputusan. Konseling pra-test dan pasca-tes sangat penting untuk memberi pemahaman pada pasien secara menyeluruh.

Kata Kunci: *Expanded carrier screening*, Keputusan reproduksi, Pasangan pembawa

Abstract

By carrying out genetic screening, parents-to-be can obtain information about whether they have an increased risk of having a child with an autosomal recessive or X-linked condition that can influence planning and management during preconception and pregnancy. *Expanded carrier screening* (ECS) is an option for patients to make reproductive decisions by considering genetic information. This article aims to review the currently available literature on factors associated with reproductive partner decision-making following ECS results. The method used is a *systematic literature review* using the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) flow by collecting articles, according to those obtained from the *PubMed* database, *Wiley Online Library*, *Science Direct*, and *Cochrane*, with the keywords "*reproductive couples*," "*Expanded carrier screening*," "*recessive genetics*," and "*reproductive decisions*." From the results of the analysis, eight articles were selected that fit the criteria. The conclusion is that *reproductive couples* with severe or severe disease are more likely to choose to reproduce. The results of discussions with partners, the level of trust, and anxiety about the ECS examination also influence decision-making. Pre-test and post-test counseling are very important to provide a thorough understanding of the patient.

Keywords: *Expanded carrier screening*, *Reproductive decisions*, *Carrier pairs*

Korespondensi*: Legiran, Fakultas kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia, Jalan Dokter Muhammad Ali, Sekip Jaya, Kec. Kemuning, Kota Palembang, Sumatera Selatan 30114 E-mail: dr.legiran@fk.unsri.ac.id

<https://doi.org/10.33221/jikm.v12i06.1948>

Received : 2 Juni 2022 / Revised : 24 April 2023 / Accepted : 14 Oktober 2023

Copyright © 2023, Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat, p-ISSN: 2252-4134, e-ISSN: 2354-8185

Pendahuluan

Dengan melakukan skrining genetik pada masa prakonsepsi dan perawatan prenatal, pasangan reproduksi dapat mengetahui kondisi genetik yang akan diwariskan kepada anaknya. Apabila suatu pasangan keduanya sama-sama sebagai pembawa gangguan resesif autosom, maka peluang mereka memiliki anak yang terkena dampak gangguan genetik disetiap kehamilan yaitu sebesar 25%. Jika Ibu sebagai pembawa kelainan resesif terkait-X, kemungkinan keturunan laki-laki dari ibu tersebut terpengaruh sebesar 50%. Sekitar 1-2% pasangan pada suatu populasi terdapat peningkatan risiko hamil anak yang terkena resesif autosomal atau kondisi terkait-X.^{1,2} Seorang pembawa kelainan resesif biasanya sehat dan tidak terdapat riwayat keluarga dengan gangguan genetik, mereka baru mengetahui memiliki resiko genetik setelah anak mereka terdiagnosis dengan kelainan genetik.³

Tes genetik pembawa yang dapat menentukan apakah seseorang adalah pembawa kelainan genetik atau tidak sehingga dapat mencegah terjadinya penularan penyakit resesif autosomal atau terkait-X telah tersedia sejak tahun 1970-an.¹ Awalnya dimulai skrining karier untuk penyakit hemoglobinopati lalu diperluas untuk mencakup penyakit genetik seperti sindrom *Fragile X*, *cystic fibrosis*, penyakit *canavan*, *disautonomia familial*, penyakit *Tay Sachs*, atrofi otot tulang belakang, dan banyak lainnya.⁴ Pada awalnya pengujian dilakukan hanya pada kelompok etnis tertentu yang dilaporkan pasien dan riwayat keluarga. Akan tetapi pendekatan ini tidak akurat dalam memperkirakan risiko genetik berdasarkan keturunan karena penyakit genetik tidak terisolasi dalam suatu populasi.^{5,6} Dengan berkembangnya penelitian dibidang genomik, terjadi peningkatan teknologi yang awalnya dari skrining genetik monogenik tradisional sekarang dapat melakukan pengujian secara menyeluruh pada genom manusia, Peningkatan teknologi ini tersedia dalam *expanded carrier screening* (ECS).⁶ ECS

menawarkan banyak pilihan pengujian untuk sejumlah besar kondisi genetik pembawa di panel yang sama, tanpa melihat asal geografis pengguna maupun berdasarkan keturunannya.⁷ Pada tahun 2010, pengembangan *expanded carrier screening* (ECS) menawarkan banyak pilihan pengujian untuk pengujian genetik pembawa, peningkatan terhadap prakonsepsi dan perawatan prenatal dan pengujian sejumlah besar gen.⁸

Pada tahun 2015, beberapa organisasi medis seperti *the American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), *the Perinatal Quality Foundation* and *the Society for Maternal-Fetal Medicine*, *the National Society of Genetic Counselors*, dan *the American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) telah merekomendasikan ECS dengan mengeluarkan pernyataan bahwa “wanita usia reproduksi idealnya harus ditawarkan skrining pembawa sebelum konsepsi”.⁷ ECS idealnya ditawarkan sebelum konsepsi, namun ada keterbatasan praktis pada saat mencoba untuk menjangkau kelompok ini, kenyataan menunjukkan bahwa ibu hamil lebih mudah dijangkau melalui konseling dari fasilitas layanan kesehatan mereka dibandingkan dengan pasangan yang merencanakan kehamilan.³

Dengan dilakukannya skrining genetik, dapat mengetahui kondisi suatu pasangan apakah memiliki risiko mewariskan kondisi genetiknya kepada keturunannya, yang nantinya dapat mempengaruhi perencanaan dan tata laksana yang efektif selama kehamilan berdasarkan indikasi yang didapat. Skrining pembawa genetik merupakan pilihan bagi pasien dalam mengambil keputusan reproduksi dengan mempertimbangkan informasi genetik.^{1,5,9} Berdasarkan hasil skrining positif pasangan dengan kelainan genetik, mereka dapat memilih untuk mengambil keputusan seperti melakukan tindakan IVF/ICSI dikombinasikan dengan pengujian genetik praimplantasi (PGT), donasi gamet, adopsi atau membuat keputusan bersama untuk tidak memiliki

keturunan.³ Sebaliknya, pasangan pembawa yang teridentifikasi pada masa kehamilan hanya memiliki pilihan untuk menjalani diagnosis prenatal atau tidak. Jika janin ditemukan terpengaruh, pasangan memiliki pilihan untuk mempersiapkan anak dengan kondisi resesi tertentu atau memilih untuk mengakhiri kehamilan.¹⁰

Dari beberapa studi menunjukkan bahwa hasil ECS berpengaruh dalam pengambilan keputusan klinis dalam setiap kasus.¹¹ Tidak diketahui seberapa sering pasangan dari individu yang diskriminasi dengan hasil positif menyelesaikan pengujian yang direkomendasikan dan faktor apa saja yang dapat mempengaruhi keputusan reproduksi setelah menerima hasil ECS.¹²

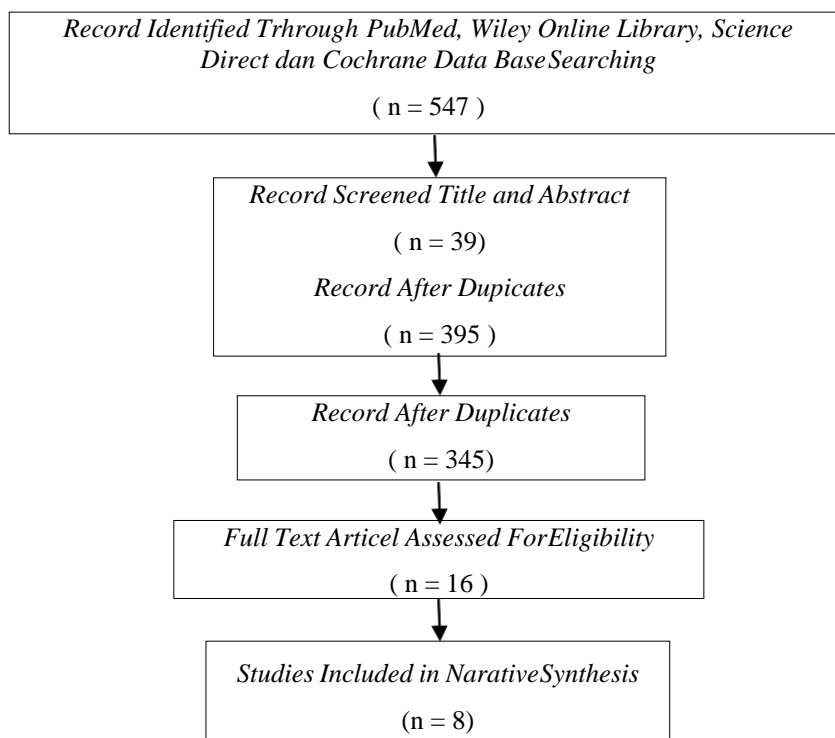
Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari tentang keputusan reproduksi dari pasangan pembawa kelainan genetik yang diidentifikasi oleh ECS, mengkarakterisasi keputusan reproduksi mereka, dan mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan pengambilan keputusan pasangan reproduksi tersebut.

Metode

Artikel ini menggunakan metode *systematic literature review*, yaitu dengan mengkaji artikel-artikel yang didapat dengan melakukan pencarian pada database elektronik, dengan menggunakan alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA)*. Dalam pencarian data, penelusuran jurnal berasal dari sistem database *PubMed*, *Wiley Online Library*, *Science Direct* dan *Cochrane*, dengan kata kunci “*reproductive couples*”, “*expanded carrier screening*”, “*recessive genetic*”, “*reproductive decisions*”.

Tipe studi yang ditinjau adalah semua jenis artikel yang isinya tentang *expanded carrier screening*. Kriteria inklusi yang dipakai adalah artikel yang diterbitkan oleh jurnal internasional dengan waktu dipublikasikan dari tahun 2018 sampai 2023, dengan jenis artikel penelitian *free fulltext - open access* atau *original article/research*. Dari hasil pencarian awal ditemukan 547 artikel. Kemudian dari jumlah tersebut diseleksi kembali dan ditentukan 8 artikel yang dianggap sesuai dengan kriteria inklusi.

Hasil



Gambar 1. Diagram Alir Pencarian dan Seleksi Artikel

Literature review ini disusun melalui seleksi dari artikel yang telah dikaji dan mengacu pada tujuan penelitian. Penulis mencari artikel menggunakan empat data base yaitu *PubMed*, *Wiley Online Library*, *Science Direct* dan *Cochrane*, dan berhasil mengidentifikasi 547 artikel, kemudian melakukan seleksi kemiripan didapatkan 345, lalu melakukan skrining judul dan abstrak didapatkan 39 artikel yang relevan, setelah dinilai kelayakannya diperoleh 16 artikel. Sesuai dengan inklusi yaitu untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi keputusan pasangan dengan kelainan resesif

setelah mendapat hasil ECS didapat 8 artikel. Literatur-literatur yang diperoleh disintesis menggunakan metode narasi dengan mengelompokan data hasil ekstraksi yang mirip dengan hasil yang diukur untuk menjawab tujuan penelitian.

Hasil artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi digabungkan dalam tabel yang meliputi nama dan tahun penelitian, judul penelitian, sampel penelitian, metode statistik, jenis artikel, dan hasil penelitian, yang disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Hasil Review

No.	Penulis	Judul Artikel	Subjek Penelitian	Metode	Jenis Artikel	Hasil
1	Ghiossi C et al, 2018. ¹¹	<i>Clinical Utility of Expanded Carrier Screening: Reproductive Behaviors of At-Risk Couples</i>	Dari 207.095 pasien individu yang diuji untuk ECS antara April 2014 dan Agustus 2015 (baik berdasarkan genotip atau sekuensing, dan dengan campuran penyakit tertentu), Didapat 64 peserta yang memenuhi syarat menyelesaikan survei	studi retrospektif metode campuran di mana peserta diundang untuk melaporkan sendiri pengalaman dan hasil mereka	<i>Original reseach</i>	Keputusan reproduksi yang dilaporkan oleh peserta dibagi menjadi dua kategori: tindakan (36/60) atau tidak ada tindakan (24/60) berdasarkan hasil ECS, dengan tanggapan yang tidak jelas (4/64) dikeluarkan dari analisis statistik. Tindakan yang dilaporkan oleh grup ini termasuk IVF dengan PGD (n =22) dan diagnosis prenatal (n =14).
2	Gabriel, M.C et al, 2021. ¹³	<i>Considerations of expanded carrier screening: Lessons learned from combined malonic and methylmalonic aciduria</i>	Seorang wanita G2P0010 berusia 37 tahun dan pasangannya usia kehamilan 9 minggu 2 hari. Mereka diidentifikasi sebagai pembawa ACSF3. Pasien heterozigot untuk varian patogen c.1672C>T (p.R558W), pasangannya ditemukan membawa varian patogen c.1608G>A (p.W536X).	Studi kasus	<i>Original article</i>	Meskipun pasangan tersebut memahami bahwa janin secara klinis dapat asimtomatik meskipun mewarisi dua varian patogen, mereka akhirnya memutuskan untuk mengakhiri kehamilan. Keputusan ini kemudian memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kondisi emosional dan psikologis pasien, hingga ia didiagnosis menderita gangguan stres akut
3	Shapiro A et al, 2021. ¹²	<i>Expanded carrier screening for recessively inherited disorders: economic burden and factors in decision-making when one</i>	Semua pasien di praktik endokrinologi reproduksi dan infertilitas yang berafiliasi dengan universitas yang menjalani skrining oleh <i>Foresight™Carrier Screen</i> antara 1	Survei	<i>Original article</i>	Sebanyak 2.061 pasien diskriming. 36,9% adalah pembawa dari satu atau lebih gangguan yang diturunkan secara resesif. Dua puluh tujuh persen individu yang diskriming secara positif tidak melakukan skrining

No.	Penulis	Judul Artikel	Subjek Penelitian	Metode	Jenis Artikel	Hasil
		<i>individual in a couple is identified as a carrier</i>	September 2013 dan 1 April 2019 disertakan			pasangannya. Pembawa dengan kondisi sedang memiliki kecenderungan penurunan peluang untuk melakukan skrining pasangannya dibandingkan dengan kondisi berat (OR 0,36, 95% CI 0,12–1,05, p =0,06). Jumlah kondisi tidak memprediksi skrining pasangan berikutnya (OR 0,95, 95% CI 0,72–1,25, p =0,72).
4	Propst L, 2018. ¹⁴	<i>Pregnant Women's Perspectives on Expanded Carrier Screening</i>	Sebanyak 80 wanita hamil disurvei dari Divisi Genetika Klinis Pengobatan <i>Northwestern</i> setelah melakukan skrining aneuploidi. Dari 80 peserta, 40 terpilih dan 40 menolak ECS	Survei	<i>Original reseach</i>	Peserta ditanya apa yang kemungkinan besar akan mereka lakukan jika dia dan pasangannya ditemukan sebagai pembawa kondisi genetik yang sama dan janin terpengaruh. Banyak peserta (42,5%) tidak yakin, sementara 33,8% kemungkinan akan melanjutkan kehamilan dan mempersiapkan anak dengan kebutuhan khusus, dan 23,8% kemungkinan akan mengakhiri kehamilan. Tidak ada peserta yang menyatakan kemungkinan akan merencanakan adopsi.
5	Xi Yanping, et al., 2019. ¹⁵	<i>Expanded carrier screening in Chinese patients seeking the help of assisted reproductive technology</i>	Tes ECS, yang mencakup 201 gen yang terlibat dalam 135 penyakit resesif (autosomal atau terkait-X), secara rutin ditawarkan kepada semua pasien ART dalam satu klinik genetika dan fertilisasi in vitro. Opsi tambahan untuk diagnosis genetik preimplantasi atau prenatal dibahas dan ditawarkan kepada semua ARC	Survei	<i>Original reseach</i>	Sebanyak 2.923 pasien ART, yang mewakili 1.462 pasangan, diskriming. Secara keseluruhan, 46,73% individu ditemukan sebagai pembawa setidaknya 1 dari 135 penyakit. Dari pasangan yang diuji, 2,26% (N=33) diidentifikasi sebagai ARC. Pada penyelesaian penelitian ini, 21 (63,6%) ARC telah memutuskan untuk mencegah kehamilan yang terpengaruh dengan bantuan pengujian genetik preimplantasi untuk kondisi monogenetik.
6	Thomas LA, et al. 2020. ¹⁶	<i>Which types of conditions should be included in reproductive</i>	Peserta diikutsertakan dalam penelitian ini jika berusia di atas 18 tahun dan memiliki anak	Deskriptip kuantitatif	<i>Original reseach</i>	Sebagian besar peserta menunjukkan bahwa mereka akan menggunakan pilihan

No.	Penulis	Judul Artikel	Subjek Penelitian	Metode	Jenis Artikel	Hasil
		<i>genetic carrier screening? Views of parents of children with a genetic condition</i>	dengan kondisi genetik. Dengan 150 orang menyelesaikan kuesioner.			reproduksi untuk menghindari memiliki anak dengan kondisi yang lebih parah secara klinis, tetapi sebagian besar tidak akan melakukannya untuk kondisi yang lebih ringan secara klinis
7	Johansen Taber, et al. 2018. ⁹	<i>Clinical utility of expanded carrier screening: results-guided actionability and outcomes</i>	Peserta yang berpartisipasi terdiri dari 1701 pasien pembawa (ARC) yang kehamilannya saat ini atau yang akan datang berisiko untuk 78 kondisi secara agregat.	Kohort survei	<i>Original reseach</i>	391 ARC menyelesaikan survei. Diantaranya diskriminasi sebelum hamil, 77% merencanakan atau melakukan tindakan untuk menghindari keturunan yang terpengaruh. Di antara mereka yang diskriminasi selama kehamilan, 37% memilih <i>prenatal diagnostic testing</i> (PNDx) untuk kehamilan tersebut. Keputusan menolak PNDx karena takut keguguran
8	Plantinga M, et al. 2018. ¹⁷	<i>Expanded carrier screening for autosomal recessive conditions in health care: Arguments for a couple-based approach and examination of couples' views</i>	wanita, dan pria usia reproduksi (18-40 tahun) dengan pasangan yang berbeda jenis kelamin, direkrut secara online oleh perusahaan sampel penelitian survei, Sebanyak 869 orang memenuhi inklusi kriteria dan menerima akses. Dari jumlah tersebut, 504 (58%) responden menyelesaikan survei.	Survei	<i>Original article</i>	Hasil menunjukkan bahwa 76% dari pasangan yang berpartisipasi tidak ada keberatan sama sekali untuk menerima hasil pasangan saja. Sebagian besar pasangan menampilkan pandangan serupa.

Pembahasan

Penelitian yang dilakukan oleh Ghiossi et al di USA dengan peserta dipilih dari mereka yang menerima skrining operator yang diperluas (*Foresight™Carrier Screen*) melalui *Council* (South San Francisco, CA), laboratorium diagnostik molekuler. Sebuah metode untuk klasifikasi keparahan membagi penyakit menjadi empat kelompok, dari yang paling berdampak hingga yang paling tidak berdampak: mendalam, parah, sedang, dan ringan. Terdapat 64 pasangan pembawa (ARC) yang melakukan survei lengkap. Keputusan reproduksi yang dilaporkan oleh ARC

dibagi menjadi dua kategori: tindakan (36/60) atau tidak ada tindakan (24/60) berdasarkan hasil ECS, dengan tanggapan yang tidak jelas (4/64) dikeluarkan dari analisis statistik. Tindakan yang dilaporkan oleh grup ini termasuk IVF dengan PGD (n =22) dan diagnosis prenatal (n =14). Data menunjukkan bahwa hasil skrining pembawa memengaruhi pengambilan keputusan klinis untuk sebagian besar ARC ini. Pasangan yang pembawa penyakit diklasifikasikan sebagai berat atau parah secara signifikan lebih mungkin untuk mengambil tindakan berdasarkan hasil daripada mereka yang merupakan pembawa penyakit sedang.¹¹

Studi kasus yang dilakukan oleh Gabriel Cosette *et al.*, seorang wanita nulipara usia 37 tahun dan pasangannya masing-masing teridentifikasi sebagai pembawa ACSF3 varian. Pada usia kehamilan 9 minggu melakukan konsultasi genetik prenatal. Pasangan itu menerima konseling genetik ekstensif dan melanjutkan dengan pengambilan sampel chorionic villus pada usia kehamilan 11 minggu. Analisis selanjutnya menegaskan bahwa janin mewarisi kedua orangtua ACSF varian. Pasangan itu sangat terpukul dengan hasilnya dan setelah meninjau opsi kelanjutan dan terminasi kehamilan, mereka memutuskan untuk mengakhiri kehamilan. Setelah keputusan ini, pasien didiagnosis dengan gangguan stres akut. Dengan melihat kasus ini ECS menambah kompleksitas pengambilan keputusan reproduksi. Konseling pra-tes menyeluruh sangat dianjurkan sebelum melakukan skrining pembawa yang diperluas untuk pasien.¹³

Shapiro *et al.*, di Los Angeles melakukan penelitian pada semua individu di praktik endokrinologi reproduksi dan infertilitas yang berafiliasi dengan universitas yang diidentifikasi sebagai pembawa mutasi yang diwariskan secara resesif menggunakan ECS *Counsyl/Foresight* disertakan. Kondisi dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan menurut sistem klasifikasi yang dijelaskan sebelumnya. Sebanyak 2.061 pasien diskriming. 36,9% adalah pembawa dari satu atau lebih gangguan yang diturunkan secara resesif. Dua puluh tujuh persen individu yang diskriming secara positif tidak melakukan skrining pasangannya. Pembawa dengan kondisi sedang memiliki kecenderungan penurunan peluang untuk melakukan skrining pasangannya dibandingkan dengan kondisi berat (OR 0,36, 95% CI 0,12–1,05, $p=0,06$). Jumlah kondisi tidak memprediksi skrining pasangan berikutnya (OR 0,95, 95% CI 0,72–1,25, $p=0,72$). Tidak semua pembawa gangguan yang diturunkan secara resesif memilih untuk menjalani skrining pasangan.

Pasien yang ditemukan sebagai pembawa kelainan genetik yang lebih berat cenderung melakukan skrining pada pasangan reproduksi mereka.¹²

Studi yang dilakukan di Northwestern Medicine di Chicago, Illinois, AS oleh Propst L *et al.*, statistik deskriptif dihitung untuk semua variabel. Untuk menguji perbedaan antar kelompok, analisis Mann-Whitney dilakukan untuk pertanyaan yang menggunakan skala Likert. Untuk data kategorikal, analisis chi-kuadrat digunakan. Signifikansi statistik dilaporkan untuk item dengan P Nilai dari $\leq 0,05$. Delapan puluh tanggapan peserta dimasukkan dalam analisis data; 40 orang terpilih, dan 40 menolak ECS. Peserta ditanya kemungkinan apa yang akan mereka lakukan jika dia dan pasangannya ditemukan sebagai pembawa kondisi genetik yang sama dan janin terpengaruh. Banyak peserta (42,5%) tidak yakin, sementara 33,8% kemungkinan akan melanjutkan kehamilan dan mempersiapkan anak dengan kebutuhan khusus, dan 23,8% kemungkinan akan mengakhiri kehamilan. Tidak ada peserta yang menyatakan kemungkinan akan merencanakan adopsi. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan di antara kelompok-kelompok tersebut sehubungan dengan keputusan reproduksi mengenai anak yang terkena dampak (nilai $p = 0,197$).¹⁴

Xi Yan Ping *et al.*, melakukan penelitian untuk mengevaluasi kegunaan klinis ECS. Tes ECS mencakup 201 gen yang terlibat dalam 135 penyakit resesif. Dengan hasil sebanyak 2.923 pasien ART, yang mewakili 1.462 pasangan, diskriming. Secara keseluruhan, 46,73% individu ditemukan sebagai pembawa setidaknya 1 dari 135 penyakit. Dari pasangan yang diuji, 2,26% (N=33) diidentifikasi sebagai ARC. Pada penyelesaian penelitian ini, 21 (63,6%) ARC telah memutuskan untuk mencegah kehamilan yang terpengaruh dengan bantuan pengujian genetik praimplantasi untuk kondisi monogenetik sebagai cara yang efektif untuk menghindari kondisi

genetik yang teridentifikasi bersamaan dengan kelainan genetik lainnya tanpa membahayakan embrio.¹⁵

Thomas *et al.*, melakukan sebuah studi berbasis kuesioner kuantitatif dilakukan untuk memastikan pandangan orang tua dari anak-anak dengan kondisi genetik. Sebagian besar peserta (n = 113/144, 78,5%) dilaporkan diberitahu bahwa mereka memiliki peluang lebih besar untuk memiliki anak lagi dengan kondisi yang sama. Dari peserta ini, 50,0% (n = 55/110) melaporkan perubahan rencana reproduksi mereka setelah menerima diagnosis anak mereka. Perubahan paling umum dalam rencana reproduksi adalah memilih untuk tidak memiliki anak lagi. Dua puluh empat (16,7%, N = 144) peserta mengindikasikan bahwa mereka tidak memiliki kesempatan lebih besar untuk memiliki anak lagi dengan kondisi yang sama. Tujuh (30,4%, N = 23) dari peserta ini melaporkan perubahan rencana reproduksi mereka setelah menerima diagnosis anak mereka. Tujuh (4,9%, N = 144) peserta tidak yakin apakah mereka diberi tahu bahwa mereka memiliki peluang lebih besar untuk memiliki anak lagi dengan kondisi yang sama. Enam peserta (4,2%, N = 142) mengindikasikan bahwa mereka atau pasangannya telah melakukan penghentian kehamilan karena kondisi genetik yang memengaruhi anak mereka. Studi ini menemukan bahwa sebagian besar peserta akan menggunakan opsi reproduksi (PND, PGD, gamet donor) untuk kondisi yang lebih parah secara klinis, sedangkan untuk kondisi yang lebih ringan secara klinis, lebih sedikit peserta yang menunjukkan bahwa mereka akan mengakses opsi reproduksi untuk menghindari anak yang terkena dampak.¹⁶

Pada penelitian Johansen *et al.*, dari 391 responden, 77% responden prakonsepsi melaporkan merencanakan atau melakukan tindakan yang berdampak pada manajemen kehamilan dan/atau mengurangi risiko kehamilan yang terpengaruh yaitu mengambil tindakan IVF dengan PGT-M (59%), PNDx (melalui amniosentesis atau CVS) (20%),

penggunaan gamet donor (7,7%), adopsi (5,1%), dan tidak lagi berencana untuk hamil (3,8%). Dari responden yang diskriminasi sebelum lahir, 37% melaporkan telah menjalani PNDx. Berdasarkan tingkat keparahan kondisi, proporsi responden yang menjalani PNDx tertinggi untuk kehamilan yang berisiko mengalami kondisi sangat berat (47%), diikuti oleh berat (38%) dan sedang (29%), tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik.⁹

Sementara penelitian Plantinga *et al.*, di Belanda, bertujuan untuk menyelidiki pandangan pasangan tentang pengujian ECS berbasis pasangan. Dari 869 orang yang sesuai dengan kriteria inklusi, 504 (58%) responden menyelesaikan survei. Perbedaan dalam pandangan responden sebelum dan sesudah diskusi mereka dihitung sebagai N (%) dan diuji dengan Uji *Stuart-Maxwell* untuk data berpasangan. Hasil menunjukkan bahwa 76% dari pasangan yang berpartisipasi tidak ada keberatan sama sekali untuk menerima hasil pasangan saja. Kebanyakan pasangan juga tidak menganggap keputusan untuk melakukan ECS berbasis pasangan merupakan keputusan sulit: 40% menganggap keputusan itu mudah, 43% netral, dan 17% menganggap keputusan itu sulit. Alasan paling umum untuk tidak menguji pasangan mereka adalah bahwa hasilnya tidak akan mengubah arah mereka saat mencari konsepsi (33,3%). Bahkan di antara mereka yang melakukan skrining pasangan lengkap, 15,4% menyebutkan bahwa itu tidak akan mengubah cara mereka melanjutkan pengobatan. Hasil ini menyoroti bagaimana konseling pra-tes yang memadai memiliki potensi untuk menghemat waktu, biaya, dan kecemasan pasien dalam menjalani ECS. Selain itu, pasangan menunjukkan kesamaan yang besar dalam pandangan setelah mendiskusikan penawaran tes ECS dengan pasangan mereka.¹⁷

Expanded Carrier Screening

Expended carrier screening (ECS) merupakan skrining pembawa panetnik atau universal yang secara bersamaan menyaring lebih banyak dari suatu kondisi, tanpa berdasarkan latar belakang ras atau etnis.¹⁸ Berbeda dengan skrining berbasis etnis yang hanya memeriksa satu atau sedikit kelainan genetik, ECS dapat menyaring status pembawa sejumlah besar penyakit genetik pada satu waktu.¹⁹ ECS melalui pendekatan pan-etnis dapat mencakup paling sedikit sepuluh penyakit genetik sampai ribuan untuk skrining pembawa genetik.²⁰ ECS memberikan informasi tentang perkiraan risiko kehamilan yang lebih akurat kepada kedua pasangan reproduksi yang diskriminasi. Waktu yang tepat dalam melakukan ECS idealnya pada saat sebelum kehamilan dimana terdapat waktu yang lebih banyak untuk pasangan diskriminasi secara berurutan daripada secara paralel. Hal ini berarti bahwa satu pasangan reproduksi dapat menjalani skrining apabila pasangan reproduksi lainnya diketahui berisiko membawa dan menularkan varian genetik yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit.⁵

Manfaat ECS

Manfaat ECS dalam kesehatan reproduksi diantaranya dapat memberi tahu kepada pasangan reproduksi mengenai risiko adanya penyakit pembawa dengan peluang yang lebih maksimal jika dibandingkan dengan skrining berbasis etnis. Selain itu juga ECS dapat mengurangi stigmatisasi, ini dikarenakan ECS tidak berfokus pada pendekatan etnis sehingga tidak memilih populasi etnis tertentu yang dapat menyebabkan terjadinya risiko stigma.²¹

Oleh karena panel ECS dapat menskrining banyak penyakit, maka mempunyai peluang yang lebih besar dalam mengidentifikasi status *carrier*, sehingga dengan demikian status penyakit pada embrio atau janin dapat diketahui sebelum atau selama kehamilan. ECS memberikan lebih banyak hasil yang bersifat informatif yang sangat bermanfaat bagi beberapa

pasangan yang menginginkan lebih banyak data sebagai dasar dalam menentukan keputusan mereka. Selain itu, hasil informasi dari ECS dapat berguna bagi fasilitas penyedia layanan, yang memungkinkan dapat melakukan pendekatan perawatan yang lebih terarah ketika janin terdiagnosis penyakit tertentu.⁵

Konseling Genetik Pra Dan Pasca-Tes

Konseling pasca test sangat penting dilakukan sebelum melakukan pemeriksaan ECS agar calon orang tua atau pasangan reproduksi dapat memahami secara lengkap semua informasi yang berhubungan dengan ECS. Informasi tersebut dapat diberikan dengan menggunakan alat bantu edukasi yang berfokus pada pasien, seperti alat interaktif yang berbasis komputer dan video.²² Dalam konseling pra-tes, cakupannya tidak hanya untuk ECS tetapi harus mencakup semua jenis skrining yang berbeda, termasuk untuk skrining berbasis etnis. Dan keputusan pasangan untuk melakukan skrining pembawa harus bersifat sukarela.⁵

Setelah didapat hasil ECS, dilakukan konseling pasca-test yang meliputi konseling untuk pengujian lanjutan berdasarkan indikasi, atau risiko residual ketika hasilnya dinyatakan normal. Semua pilihan reproduksi yang tersedia harus dilakukan peninjauan. Hasil ECS dari suatu pasangan tertentu, hanya berlaku untuk kehamilan pasangan itu, dan jika dimasa depan pasangan yang terlibat berbeda dari sebelumnya, maka skrining perlu dilakukan kembali untuk pasangan baru. Untuk saat ini, para profesional merekomendasikan bahwa ECS hanya boleh dilakukan sekali seumur hidup. Seseorang yang melakukan skrining harus diingatkan untuk selalu menyimpan catatan dari hasil ECS mereka, dan untuk kehamilan berikutnya tidak direkomendasikan pasangan untuk melakukan skrining karier ulang seputar kehamilannya.²⁰

Waktu ECS

Para tenaga profesional telah memberikan rekomendasi waktu dilakukannya ECS sebaiknya pada masa prakonsepsi, dengan alasan agar skrining pembawa genetik pada masa prakonsepsi dapat memberikan lebih banyak waktu untuk dilakukan konseling genetik pra-dan pasca-tes yang lebih akurat dan terperinci, serta untuk melakukan pengujian lanjutan yang mungkin diindikasikan. Ketika ditemukan satu pasangan reproduksi membawa penyakit genetik, maka pasangan yang lain harus ditawarkan pengujian untuk penyakit genetik itu. ECS sebaiknya dilakukan sebelum kehamilan, karena memiliki lebih sedikit batasan waktu, yang memungkinkan dapat dilakukan pengujian pasangan secara berurutan daripada secara paralel. Selain itu juga, diperlukan waktu beberapa minggu untuk mendapatkan hasil skrining, serta dibutuhkan waktu dalam melakukan tes diagnostik prenatal lanjutan. Sedangkan jika dilakukan skrining karier pada masa kehamilan jarak waktu yang dibutuhkan akan menjadi lebih sedikit.⁵

Faktor dalam Pengambilan Keputusan Pasangan Reproduksi yang Teridentifikasi Sebagai Pembawa

Pasangan pembawa dengan klasifikasi berat atau parah secara signifikan lebih banyak mengambil keputusan untuk menjalankan tindakan (seperti IVF, PND, PGD, gamet donor) untuk menghindari anak yang terkena dampak, dibandingkan mereka yang merupakan pembawa penyakit sedang atau ringan secara klinis. Ini menunjukkan bahwa keputusan reproduksi diambil berdasarkan tingkat keparahan penyakit pembawa.^{9,11,16} Keparahan penyakit juga mempengaruhi keputusan reproduksi pada individu yang memiliki kelainan genetik resesif dalam melakukan skrining terhadap pasangannya.¹² Alasan lain untuk tidak menguji pasangan mereka adalah bahwa hasilnya tidak akan mengubah keputusan reproduksi mereka setelah dilakukan diskusi dengan pasangan, pendapat pasangan dianggap penting dalam

pengambilan keputusan apakah akan dilakukan pengujian atau tidak.¹⁷

Tingkat kepercayaan dan kecemasan terhadap pemeriksaan ECS juga dapat mempengaruhi pasangan pembawa dalam mengambil keputusan reproduksinya sehingga diperlukan konselor genetik dan penyedia layanan membantu pasien dalam proses pengambilan keputusan. Konseling pra-tes dan post-tes yang menyeluruh juga sangat berpengaruh dalam pengambilan keputusan reproduksi oleh pasangan *carrier* setelah hasil ECS diterima untuk mencegah dampak buruk yang dapat terjadi pada pasangan setelah keputusan dilakukan.¹³

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari pembahasan, ECS bisa dijadikan alternatif skrining bagi pasien sehingga dengan diketahuinya status kesehatan genetik dari pasangan reproduksi dapat membantu mereka dalam pengambilan keputusan sesuai dengan hasil tes yang mereka dapat. Pasangan *carrier* dengan penyakit parah atau berat cenderung memilih untuk menjalankan tindakan reproduksi. Oleh karena itu, hasil ECS dapat mempengaruhi pengambilan keputusan reproduksi yang dapat menyebabkan perubahan manajemen kehamilan, seperti meningkatkan peluang untuk intervensi antenatal dengan membantu mendiagnosis dengan cepat dan segera mengintervensi atau memulai pengobatan pada bayi baru lahir yang bertujuan untuk memperkecil risiko cacat lahir dan kelainan genetik parah termasuk penyakit langka yang sebelumnya tidak terdeteksi. Selain itu, konseling pra-test dan pasca-tes sangat penting untuk memberi pemahaman pada pasien tentang risiko dan mafaat serta interpretasi hasil.

Daftar Pustaka

1. Kraft SA, Duenas D, Wilfond BS, Goddard KAB. The evolving landscape of expanded carrier screening: challenges and opportunities. *Genet Med* [Internet]. 2019;21(4):790–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0273-4>
2. Ropers HH. On the future of genetic risk

- assessment. *J Community Genet* [Internet]. 2012 Jul 1;3(3):229–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12687-012-0092-2>
3. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2016 Jun 16;24(6):e1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejhg2015271>
 4. Rink B, Romero S, Biggio JR, Saller DN, Giardine R. Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):597–9.
 5. Sparks TN. Expanded carrier screening: counseling and considerations. *Hum Genet*. 2020;139(9):1131–9.
 6. Harper JC, Aittomäki K, Borry P, Cornel MC, De Wert G, Dondorp W, et al. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: From research to clinical applications. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2018;26(1):12–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-017-0016-z>
 7. Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, et al. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine—Points to Consider. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Mar;125(3):653–62. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201503000-00020>
 8. Payne MR, Skytte AB, Harper JC. The use of expanded carrier screening of gamete donors. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1702–10.
 9. Johansen Taber KA, Beauchamp KA, Lazarin GA, Muzzey D, Arjunan A, Goldberg JD. Clinical utility of expanded carrier screening: results-guided actionability and outcomes. *Genet Med* [Internet]. 2019;21(5):1041–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0321-0>
 10. Van Steijvoort E, Chokoshvili D, W Cannon J, Peeters H, Peeraer K, Matthijs G, et al. Interest in expanded carrier screening among individuals and couples in the general population: Systematic review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):335–55.
 11. Ghioffi CE, Goldberg JD, Haque IS, Lazarin GA, Wong KK. Clinical Utility of Expanded Carrier Screening: Reproductive Behaviors of At-Risk Couples. *J Genet Couns*. 2018;27(3):616–25.
 12. Shapiro AJ, Kroener L, Quinn MM. Expanded carrier screening for recessively inherited disorders: economic burden and factors in decision-making when one individual in a couple is identified as a carrier. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(4):957–63.
 13. Gabriel MC, Rice SM, Sloan JL, Mossayebi MH, Venditti CP, Al-Kouatly HB. Considerations of expanded carrier screening: Lessons learned from combined malonic and methylmalonic aciduria. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(4):1–4.
 14. Propst L, Connor G, Hinton M, Poorvu T, Dungan J. Pregnant Women’s Perspectives on Expanded Carrier Screening. *J Genet Couns*. 2018;27(5):1148–56.
 15. Xi Y, Chen G, Lei C, Wu J, Zhang S, Xiao M, et al. Expanded carrier screening in Chinese patients seeking the help of assisted reproductive technology. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(9):1–13.
 16. Thomas LA, Lewis S, Massie J, Kirk EP, Archibald AD, Barlow-Stewart K, et al. Which types of conditions should be included in reproductive genetic carrier screening? Views of parents of children with a genetic condition. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2020;63(12):104075. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104075>
 17. Plantinga M, Birnie E, Schuurmans J, Buitenhuis AH, Boersma E, Lucassen AM, et al. Expanded carrier screening for autosomal recessive conditions in health care: Arguments for a couple-based approach and examination of couples’ views. *Prenat Diagn*. 2019;39(5):369–78.
 18. Stevens B, Krstic N, Jones M, Murphy L, Hoskovec J. Finding Middle Ground in Constructing a Clinically Useful Expanded Carrier Screening Panel. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):279–84.
 19. Canary HE, K CY, Holton A. Structuring Expanded Genetic Carrier Screening: A Longitudinal Analysis of Online News Coverage. *HHS Public Access*. 2019;23(6):534–41.
 20. Romero S, Rink B, Biggio JR, Saller DN. Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):595–6.
 21. Van Der Hout S, Holtkamp KC, Henneman L, De Wert G, Dondorp WJ. Advantages of expanded universal carrier screening: What is at stake? *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2017;25(1):17–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2016.125>
 22. Janssens S, Chokoshvili D, Vears DF, De Paepe A, Borry P. Pre- and post-testing counseling considerations for the provision of expanded carrier screening: Exploration of European geneticists’ views. *BMC Med Ethics*. 2017;18(1):1–10.