

**ANALISIS DISMORFOLOGI , SITOGENETIK DAN
TINGKAT IQ PADA PENDERITA RETARDASI
MENTAL DI SLB KECAMATAN SEMIN
KABUPATEN GUNUNG KIDUL**

*DYSMORPHOLOGY ANALISYS, CYTOGENETICS AND IQ
LEVEL ON MENTALLY RETARDED INDIVIDUALS IN
SPECIAL SCHOOL IN SEMIN DISTRICT OF GUNUNG KIDUL
MUNICIPALITY*



**Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**Paulus Anwar Gozali
G4A 006 012**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

Tesis

**ANALISIS DISMORFOLOGI , SITOGENETIK DAN TINGKAT IQ PADA
PENDERITA RETARDASI MENTAL DI SLB KECAMATAN SEMIN
KABUPATEN GUNUNG KIDUL**

disusun oleh:
Paulus Anwar Gozali
G4A 006 012

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 19 Januari 2009
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Prof. Dr. Sultana MH Faradz, PhD
NIP.130 701 415

dr. Wahyu Siswandari, SpPK, MsiMed
NIP132 231 834

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

DR.dr. Winarto SpMK, SpM
NIP. 130 675 157

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar master di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya.

Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, Desember 2008

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Paulus Anwar Gozali
 NIM : G 4 A 006 012
 Tempat/tanggal lahir : Bandar Lampung, 10 November
 1959
 Agama : Katholik
 Jenis kelamin : laki-laki

B. Riwayat pendidikan

1. SD Xaverius Tanjung Karang : Lulus tahun 1973
2. SMP Xaverius Tanjung Karang : Lulus tahun 1976
3. SMA kolese De Britto Yogyakarta : Lulus tahun 1980
4. Fakultas Kedokteran UGM Yogya : Lulus tahun 1987
5. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Konseling Genetika UNDIP Semarang.

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter BPPKA Pertamina Offshore : 1988
2. Puskesmas Saparua Maluku Tengah : 1988-1991
3. Staf Pengajar Tidak Tetap Akper Depkes Purwokerto : 1993-2000
4. Staf Pengajar Tidak Tetap Poltekes Semarang: 2000- sekarang
5. Staf Pengajar Luar Biasa PPD Unsoed : 2001-sekarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua : Ayah : alm. Gozali
 Ibu : Rosalina
2. Nama isteri : Ety Dyah
3. Nama Anak : Diora Prasti, Dorothea Dwi, Dion Satria

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas semua karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul : Analisis Dismorfologi Sitogenetik dan Tingkat IQ pada penderita Retardasi Mental di SLB Kecamatan Semin Kabupaten Gunung Kidul. Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai derajat S-2 Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Konseling Genetika UNDIP Semarang.

Penulis amat menyadari bahwa tugas ini dapat diselesaikan dengan baik karena bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada Prof. Dr. Sultana MH Faradz PhD selaku pembimbing utama atas semua bimbingan, dorongan dan semangat serta nasihat-nasihat yang telah diberikan. Penulis menghaturkan terima kasih kepada dr. Wahyu Siswandari, SpPK, Msi. Med selaku pembimbing ke dua atas berbagai bantuan dan dorongan untuk menyelesaikan penelitian ini serta dr Tri Indah Winarni Msi. Med atas berbagai fasilitasi yang diberikan.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terimakasih kepada Menteri Pendidikan Nasional RI melalui Biro Perencanaan Kerjasama Luar Negeri yang telah memberikan dukungan pembiayaan melalui Program Beasiswa Unggulan hingga penyelesaian tesis kami berdasarkan DIPA Sekretariat Jendral DEPDIKNAS Tahun Anggaran 2007-2008. Saya juga menghaturkan terimakasih kepada Ibu Sutarti serta Bapak Ibu Guru SLB Dharma Putra Semin Gunung Kidul dan seluruh siswa ajar SLB atas bantuan dan fasilitas yang diberikan saat pengumpulan data penelitian.

Kepada Dr. Soejoto SpKK(K), selaku Dekan FK Undip yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk belajar di FK ini dan DR.dr. Winarto SpMK, SpM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana UNDIP atas kesempatan yang telah diberikan kepada kami untuk menimba ilmu disini, kami ucapkan banyak terima kasih. Tak lupa kami sampaikan penghargaan yang besar kepada dr. Hartanto MMed. Sc, mantan Direktur RSUD Prof Dr Margono Soekarjo Purwokerto dan Dewan Direksi atas

dorongan moril dan material kepada kami untuk mengikuti program S2.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Seluruh tim Penguji yang telah berkenan memberikan masukan dalam penelitian dan penulisan tesis ini serta drg Henry Setyawan S,MSc dan dr. Hardian selaku pembimbing Ilmu statistik penulisan tesis ini. Penghargaan yang tinggi juga kami haturkan kepada seluruh staf pengajar S-2 Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Konseling Genetika UNDIP Semarang atas dedikasinya untuk membagikan ilmu kepada kami.

Menjadi kebahagiaan tersendiri bagi kami atas kerjasama yang baik dari seluruh staf CEBIOR Fakultas Kedokteran Undip Semarang: mba Wiwik, mba Nanik, mba Lusi, mba Rita, dan mas Taufik yang telah membantu penelitian ini.

Akhirnya, kami dedikasikan Tesis ini untuk Ibu di Lampung, Bapak Ibu mertua di Wonosobo untuk doa dan kesediaan merawat keluarga di Purwokerto, serta adik kakak dan seluruh keluarga serta isteriku Ety, ananda Diora, Thea dan Dion untuk semua cinta, pengorbanan, pengertian, doa, semangat dan dukungan.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu semua kritik, saran dan masukan akan penulis terima dengan lapang dada. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu dan teknologi.

DAFTAR ISI

| | |
|-------------------------------------|------|
| Halaman Judul | i |
| Halaman Pengesahan | ii |
| Lembar Pernyataan | iii |
| Riwayat Hidup | iv |
| Kata Pengantar | v |
| Daftar Isi | vii |
| Daftar Tabel | ix |
| Daftar Gambar | x |
| Daftar Lampiran | xi |
| Abstrak | xiii |
| | |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Perumusan Masalah | 4 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 4 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 4 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 4 |
| | |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1. Sindroma Fragile X | 5 |
| 2.1.1. Gambaran Klinik | 5 |
| 2.1.2. Gambaran sitogenetik | 7 |
| 2.1.3. Pola Pewarisan | 8 |
| 2.1.4. Protein FMRP | 9 |
| 2.2. Pemeriksaan Sindroma Fragile X | 10 |
| 2.2.1. Pemeriksaan Fisik | 10 |
| 2.2.2. Analisis Kromosom | 11 |
| 2.2.3. Analisis Molekuler | 11 |

| | |
|---|----|
| 2.3. Kerangka Teori | 13 |
| 2.4. Kerangka Konsep | 14 |
| | |
| BAB 3. METODE PENELITIAN | 15 |
| 3.1. Ruang Lingkup Penelitian | 15 |
| 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian | 15 |
| 3.3. Jenis dan Rancangan Penelitian | 15 |
| 3.4. Populasi dan Sampel | 15 |
| 3.4.1. Populasi Target | 15 |
| 3.4.2. Populasi Terjangkau | 16 |
| 3.4.3. Sampel Penelitian | 16 |
| 3.4.3.1. Kriteria Inklusi | 16 |
| 3.4.3.2. Kriteria Eksklusi | 16 |
| 3.4.4. Cara Pemilihan Subyek Penelitian | 16 |
| 3.4.5. Besar Sampel | 17 |
| 3.5. Variabel Penelitian | 17 |
| 3.5.1. Variabel Bebas | 17 |
| 3.5.2. Variabel Terikat | 17 |
| 3.6. Definisi Operasional | 17 |
| 3.7. Cara Kerja | 19 |
| 3.7.1. Pemeriksaan Dismorfologi | 19 |
| 3.7.2. Analisis Kromosom | 24 |
| 3.7.3. Pengukuran IQ | 26 |
| 3.8. Alur Penelitian | 27 |
| 3.9. Analisis Data | 27 |
| 3.10. Etika Penelitian | 28 |
| BAB 4. HASIL PENELITIAN | 29 |
| 4.1. Karakteristik Subyek Penelitian | 29 |
| 4.2. Hasil pemeriksaan IQ | 31 |
| 4.3. Hasil pemeriksaan fisik dan anthropometrik | 32 |
| BAB 5. PEMBAHASAN | 34 |

| | |
|-----------------------------|----|
| BAB.6. KESIMPULAN DAN SARAN | 37 |
| 6.1. Kesimpulan | 37 |
| 6.2. Saran. | 37 |
| DAFTAR PUSTAKA | 38 |
| LAMPIRAN | 41 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Distribusi subyek penelitian | 28 |
| Fabel 2. Hasil analisis pemeriksaan kromosom subyek penelitian | 30 |
| Table 3. Karakteristik umur dan jenis kelamin subyek penelitian | 30 |
| Tabel 4. Hasil pemeriksaan kariotip, IQ dan derajat retardasi mental | 32 |
| Tabel 5. Hasil pemeriksaan anthropometrik | 33 |

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Diagram sebar subyek penelitian

31

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|----|
| Lampiran 1 : Uji statistik | 41 |
| Lampiran 2 : Master Tabel | 43 |
| Lampiran 3 : Percentile Sampel Penelitian | 46 |
| Lampiran 4 : Percentile TB dan BB Sampel Penelitian | 47 |
| Lampiran 5 : Contoh kariotip dan Foto Sampel Penelitian | 50 |
| Lampiran 6 : Contoh gambar makroorkidism | 51 |
| Lampiran 7 : Ethical Clearance | 52 |

ABSTRAK

Latar Belakang : Retardasi mental (RM) merupakan penyakit yang secara klinis heterogen dengan penyebab amat bervariasi. RM diklasifikasikan sesuai dengan berat ringannya gangguan kognitif berdasarkan skor tes *IQ* (*intelligence quotient*). Setelah sindroma Down, sindroma Fragil X merupakan salah satu penyebab terbanyak dari retardasi Mental yang diwariskan. Prevalensi sindrom Fragil X di Indonesia adalah $\pm 2\%$ dari populasi retardasi mental. Pada populasi RM, kejadian sindroma Fragile X pada laki-laki adalah lebih dari 5,9 %, sedangkan pada perempuan adalah lebih dari 0,3%. Kelainan fisik bawaan sering merupakan petanda kelainan genetik termasuk kelainan kromosomal.

Tujuan : Mengetahui tingkat IQ, sitogenetik dan gambaran dismorfologi penderita RM

Metoda : Rancangan penelitian ini adalah belah lintang. Subyek penelitian pada kelompok kasus adalah 22 orang siswa/siswi SLB Dharma Putra Semin Gunung Kidul, Yogyakarta. Variabel penelitian adalah tingkat *Intellegentia Quotient (IQ)* diukur dengan metode Weschler. Kariotiping diperiksa dengan menggunakan media rendah folat TC 199 dan MEM + thymidin. Morfologi tubuh yang diperiksa adalah tinggi badan, berat badan, lebar telinga, panjang telinga, lingkaran kepala, Outer Canthal Distance (OCD), Inner Canthal Distance (ICD), Inter Pupillary Distance (IPD), lebar tangan, panjang tangan, panjang kaki, lebar kaki, volume testis (diperiksa dengan orkhidometer Prader) dan panjang penis.

Hasil: Hasil pemeriksaan kariotip adalah: 46, Y, fra(X)(q27.3) adalah 9 orang (41%) 45,X/46,XX adalah 1 orang (4,5%), 47,XY,+21 adalah 1 orang (4,5%), 46,XY adalah 6 orang (27,3%) dan 46,XX adalah 5 orang (22,7%). Seluruh penderita sindroma Fragile-X termasuk RM derajat sedang, 1 kasus (45,X/46,XX) termasuk RM derajat sedang, 1 kasus kariotip normal (46,XY) dengan RM ringan. Adanya dismorfologi belum dapat ditentukan oleh karena tidak tersedia data nilai rujukan normal.

Kesimpulan: Jenis kelainan kariotip yang terbanyak adalah Sindroma Fragile-X dan seluruh penderita sindroma Fragile-X termasuk RM derajat sedang. Adanya dismorfologi belum dapat ditentukan.

Kata Kunci : sindroma Fragile X, sitogenetik, dismorfologi, retardasi mental , tes IQ

ABSTRACT

Background: Mental retardation (MR) is a disease that has heterogeneity in clinical feature with multifactorial aetiology. MR classification is based on degree of cognitive function abnormality that measured by Intelligence Quotient (IQ). Fragile X syndrome is one of the most common causes of MR after Down syndrome. Prevalence of Fragile X syndrome in Indonesia is about 2% of MR population. In RM population, prevalence of Fragile X Syndrome in male is more than 5,9%, in women is about 0,3%. Genetic abnormality including chromosomal anomaly often can be marked by congenital physical abnormality.

Objective: To determine IQ level, cytogenetic abnormality and dysmorphology of MR patients.

Methods: Study design was an cross sectional study. Research subjects group were 22 students of SLB Dharma Putra Semin Gunung Kidul, Yogyakarta. Study variable were IQ level measured by Weschler method, karotyping was performed by Low Folat Media TC 199 and MEM+thymidin. Measured physical morphology were height, body weight, ear wide and length, head circumference, Outer Canthal Distance (OCD), Inner Canthal Distancel (ICD), Inter Pupillary Distance (IPD), palm wide and length, plantar wide and length, testis volume (measured by Prader Orchidometer) and penis length.

Results: Karyotype analysis shown: 46,Y,fra(X)(q27.3) were 9 cases (41%), 45,X/46,XX were 1 case (4,5%), 47,XY,+21 were 1 case (4,5%), 46,XY were 6 cases (27,3%) and 46,XX were 5 cases (22,7%). All patients with Fragile-X syndrome were cathgorized as moderate MR, 1 case with normal karyotype (46,XY) was cathegorized as mild MR. Since normal refference is not available, the present of dysmorphology can not be concluded.

Conclusion: The most common karyotype abnormality in MR was Fragile-X syndrome, and all patients with Fragile-X syndrome were cathegorized as moderate MR. The present of dysmorphology can not be concluded.

Keywords : Fragile X syndrome, cytogenetics, dysmorphology, mental retardation, IQ

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Retardasi mental merupakan penyakit umum yang secara klinis amat heterogen dengan penyebab bervariasi. Empat puluh tiga persen merupakan kasus retardasi mental ringan dengan 14 % diantaranya karena penyebab genetik, yakni Sindroma Down dan Fragile X yang merupakan penyebab terbanyak.¹ Retardasi mental (RM) diklasifikasikan sesuai dengan berat ringannya gangguan kognitif berdasarkan skor tes *intelligence quotient* (IQ), yaitu ringan (50 - 69), sedang (40 - 49), berat (20 - 39), sangat berat, (< 20).²

Sindroma Fragile X adalah penyebab utama kelainan retardasi mental dan penyebab kedua setelah sindroma Down, dari semua kasus retardasi mental pada laki-laki, dengan prevalensi kurang lebih 1: 4000 dan 1: 6000 pada kaum perempuan.³ Sumber lain menyebutkan prevalensinya adalah 1 : 2000 (kurang lebih 4-8%) pada laki-laki dengan retardasi mental.^{4,5} Di Indonesia, prevalensi sindroma Fragile X kurang lebih 2% dari total kasus retardasi mental. Di Jawa Tengah, lebih dari 50 kasus sudah diidentifikasi.⁵

Sindroma Fragile X diwariskan secara *X-linked* namun tidak dapat digolongkan sebagai dominan atau resesif⁶ karena kira-kira sepertiga wanita pembawa sifat dapat menderita retardasi mental. Anak laki-laki dari wanita karier biasanya menderita sindroma Fragile X. Laki-laki homosigot ada kemungkinan tidak menunjukkan kelainan tetapi dapat mewariskan penyakit ini pada semua keturunan wanitanya (*Normal transmitting Male* /NTM).⁷

Sindroma Fragile X pada laki-laki ditandai dengan gejala retardasi mental dan gambaran klinik yang khas yaitu muka panjang, telinga menggantung, sendi tangan hiperfleksi serta pembesaran testis. Secara neuropsikiatrik penderita sindroma Fragile X menunjukkan tingkah laku hiperaktif, autism, gerakan stereotipik, pemalu dan menolak kontak mata. Wanita karier dapat menderita retardasi mental (1/3 kasus) atau tanpa gejala dengan atau tanpa menunjukkan kelainan kromosom.^{8,9}

Secara sitogenetik, sindroma Fragile X ditandai dengan kerapuhan pada *band* Xq27.3 yang tampak sebagai patahan di ujung lengan panjang kromosom X. Secara molekuler, pada mayoritas kasus dihubungkan dengan pemanjangan dari pengulangan CGG, yang terletak di regio 5' UTR dari gen fragile X yaitu gen *Fragile X Mental Retardation 1* (FMR1). Jumlah pengulangan CGG pada orang normal antara 5-55 pengulangan, pembawa sifat premutasi antara 55-200 pengulangan dan pada penderita lebih dari 200 pengulangan CGG (mutasi penuh).¹⁰

Penegakan diagnosis sindroma Fragile X dapat dilakukan dengan gambaran klinik, analisis sitogenetik dan analisis molekuler. Analisis sitogenetik akhir-akhir ini sudah banyak ditinggalkan dengan ditemukannya analisis molekuler yang lebih akurat/pasti, walau di Indonesia masih merupakan hal utama⁴. Perkembangan di bidang diagnosis dengan DNA yang pesat telah meletakkan dasar pengembangan metoda molekuler dari sindroma Fragile X.^{11,12}

Analisis molekuler ditujukan untuk mendeteksi banyaknya pengulangan CGG dilakukan dengan metode Polymerase Chain Reaction (PCR) dan Southern

Blot Hybridisasi yang dapat mengukur panjang dari pengulangan CGG. Berdasarkan jumlah pengulangan CGG, dapat diklasifikasikan tiga kategori yaitu orang normal : dengan jumlah pengulangan 5-55 CGG, premutasi dengan 55-200 pengulangan CGG dan pengulangan lebih dari 200 CGG disebut dengan mutasi penuh.^{9,14}

Gambaran klinik berupa anomali fisik (dismorfologi), sampai saat ini belum diperiksa secara lengkap di Indonesia. Analisis dismorfologi meliputi muka panjang, telinga menggantung, sendi tangan hiperefleksi, pembesaran testis serta langit-langit keras yang tinggi. Kelainan lain yang sering terjadi adalah infeksi telinga berulang, dislokasi panggul kongenital, kaki datar, skoliosis, strabismus serta kejang.⁶ Diagnosis diperkuat dengan mengukur tingkat inteligensi dan kelainan neuropsikiatrik seperti hipo/hiper aktif, autisme, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), menolak kontak mata, dan pemalu.⁴

Kabupaten Gunung Kidul, adalah sebuah kabupaten di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia. Ibukotanya adalah Wonosari, terdiri atas 18 kecamatan, yang dibagi lagi atas sejumlah desa dan kelurahan. Sebagian besar wilayah kabupaten ini berupa perbukitan dan pegunungan kapur, yakni bagian dari Pegunungan Sewu. Sebagian wilayah Gunung Kidul merupakan daerah tandus, dimana pada musim kemarau sering terjadi bencana kekeringan.¹³

Kecamatan Semin terdiri dari 10 desa, dengan luas wilayah 7983.8680 Ha. Jumlah penduduk sampai bulan Juni 2008 yaitu 52.843 jiwa atau 14.261 KK. Sebagian besar bermata pencaharian sebagai petani, yaitu sekitar 15.220 orang (30 %) dengan produksi utama padi dan palawija. Prevalensi retardasi mental di

wilayah ini cukup tinggi, walau prosentase pasti belum diketahui, namun di atas rata-rata wilayah lain di Indonesia.¹³ Kasus retardasi mental yang utama adalah Fragile X yang sampai saat ini belum dideteksi secara lengkap kelainan antropometrik dan tingkat IQnya sehingga amat menarik untuk dilakukan penelitian lebih terperinci.

1.2. Perumusan Masalah

Dengan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

Bagaimanakah gambaran dismorfologi, sitogenetik dan tingkat IQ penderita retardasi mental?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui gambaran dismorfologi, sitogenetik dan tingkat IQ penderita retardasi mental.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran dismorfologi penderita retardasi mental.
2. Mengetahui distribusi kelainan kromosom penderita retardasi mental.
3. Mengidentifikasi penderita sindrom Fragile X dan RM.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memberikan gambaran klinik dismorfologi pada penderita retardasi mental khususnya untuk membantu diagnosis sindrom Fragile X.
2. Memberikan informasi gambaran kariotip penderita RM yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Sindroma Fragile X

2.1.1. Gambaran klinik

Sindroma Fragile X adalah penyebab utama retardasi mental yang dapat diturunkan setelah sindroma Down, dari semua kasus retardasi mental.^{4,5} Nama sindroma Fragile X didasarkan pada adanya patahan pada ujung lengan panjang kromosom X yang ditemukan pertama kali oleh Martin dan Bell tahun 1943.⁵

Gambaran klinik mencakup retardasi mental ringan sampai berat, gambaran wajah yang kasar, muka panjang dan lonjong, perbesaran testis, telinga panjang dan menonjol, rahang menonjol, dahi tinggi, nada suara tinggi dan bicara jenaka.^{5,7,15,16} Tanda fisik abnormal dari jaringan konektif pada sindroma Fragile X adalah hiperekstensi jemari, instabilitas sendi lain^{16,17}, hipotonia, miopia dan kaki datar. Kelainan lain yang sering terjadi adalah prolapsus katup mitral dan dilatasi ringan aorta asenden.^{6,17} Pustaka lain juga mendeskripsikan abnormalitas jaringan konektif berupa kaki datar (50%), kelemahan sendi-sendi (56%) dan skoliosis (6,6%) pada 150 penderita pria.¹⁴

Retardasi mental adalah suatu kondisi yang secara klinis dan etiologis amat heterogen. Patogenesis terjadinya retardasi mental belum diketahui secara jelas. Retardasi mental terjadi kurang lebih 1-3 % populasi, dengan penyebab amat bervariasi tetapi hanya kurang lebih 25 % penyebab spesifik yang sudah diketahui. Secara teoritis dapat diklasikan penyebab RM sebagai : penyebab

prenatal (infeksi, genetik, trauma, nutrisi, metabolik, intoksikasi, hipertensi, multiparitas, band amnion, dll), penyebab saat kelahiran/perinatal (trauma, prematur, ikterik, hiperglikemi, defisiensi yodium, dll) dan paska natal/kanak-kanak (infeksi, keracunan logam berat, trauma kapitis, tumor otak, masalah jantung dan pernafasan, dll) serta penyebab yang belum diketahui.^{1,3} Penyebab genetik dari kelainan ini antara lain sindroma cri du chat, sindroma Angelman, sindroma Prader Willi, sindroma fragile X dan sindroma Down. Dari penyebab genetik ini, dikenal dua penyebab tersering yaitu sindroma Down dan sindroma fragile X. Sindroma Down merupakan 5% penyebab retardasi mental ringan dan 30% penyebab retardasi mental berat, sedang sindroma Fragile X merupakan 5% penyebab retardasi mental ringan maupun berat.^{1,3}

Retardasi mental diklasifikasikan berdasar tes IQ ke dalam retardasi mental ringan, sedang, berat. Para pakar memakai variasi skor untuk membuat klasifikasi Retardasi Mental. Grossman (*AAMR : American Association on Mental Retardation*, 1983) seperti dikutip Beirne Smith *et al*, (1994)², membuat klasifikasi berdasarkan IQ sebagai berikut : ringan (standard Binet: 52-67, Weschler 55-69), sedang (standard Binet: 36-51, Weschler: 40-54), berat (standard Binet: 20-35, Weschler: 25-39), amat berat (Binet ≤ 19 , Weschler ≤ 24).^{11,18} Retardasi mental juga diklasifikasikan berdasarkan istilah pendidikan sebagai : *dull* (IQ 75-95), *educable* (IQ 50-74), *trainable* (IQ 25-49) hanya mampu rawat (IQ kurang dari 25).¹¹

Saat ini retardasi mental didefinisikan sebagai penurunan fungsi intelektual di bawah rata-rata (IQ < 70-75) yang disertai dua atau lebih

keterbatasan dalam ketrampilan penyesuaian (*adaptive skill*) seperti komunikasi, merawat diri, kehidupan di rumah, kecakapan sosial, pemanfaatan sumber yang ada di masyarakat, mengatur diri, kecakapan akademik, bekerja, berekreasi, kesehatan dan keselamatan.¹¹ Pada sindroma Fragile X, terjadi RM dengan IQ < 70 pada kurang lebih 80% penderita laki-laki dan 50% penderita wanita.¹⁹

2.1.2. Gambaran sitogenetik

Secara sitogenetik, sindroma Fragile X mempunyai ciri spesifik yaitu adanya kerapuhan/*fragile* pada *band* Xq27.3 yang tampak sebagai patahan di ujung lengan panjang kromosom X (Xq27.3 /FRAXA /Fragile XA) bila dikultur dalam media rendah folat atau dengan folat inhibitor.¹⁰ FRAXA merupakan gen tunggal yang dikenal sebagai gen Fragile X Mental Retardation -1 (*FMR 1*), dengan ukuran 38 kb dan mengandung 17 exon. Gen ini mengekspresikan 4,8 mRNA yang mentranslasi 614 asam amino polipeptida.¹⁷ Gen *FMR 1* ini diidentifikasi dan diskusikan tahun 1991.⁶ Penderita sindroma Fragile X mengalami ekstensi trinukleotida (CGG) lebih dari 200 pengulangan dan metilasi komplis sehingga protein *FMRI* (FMRP) tidak dibentuk.^{18,20} Pengulangan trinukleotida CGG bersifat polimorfik. Dalam keadaan normal, pengulangan CGG berjumlah antara 5-50 unit. Jumlah pengulangan 40-55 disebut sebagai zona abu-abu atau intermediet atau protomutasi. Pada umumnya protomutasi tidak pernah menjadi mutasi penuh. Pada generasi berikutnya, pewarisan protomutasi dapat menjadi kelompok premutasi jika terjadi penambahan jumlah pengulangan CGG.²¹

Jumlah pengulangan 50-200 CGG diklasifikasikan sebagai premutasi.

Secara fenotip, individu premutasi, baik laki-laki maupun perempuan adalah normal. Hal ini terjadi karena pada kondisi premutasi gen *FMR 1* masih bekerja secara normal dan menghasilkan FMRP pada level normal.²⁴ Namun demikian, penderita premutasi mungkin juga menderita manifestasi ringan dari sindroma Fragile X seperti pemalu, problem atensi, kecemasan, telinga menonjol dan lain-lainnya. . Individu premutasi akan mengalami transmisi yang tidak stabil kepada keturunannya. Dimana pada wanita premutasi dapat menurunkan anak laki-laki atau perempuan premutasi dengan jumlah repeat yang semakin banyak atau menderita *full* mutasi. Sedangkan penderita premutasi laki-laki hanya dapat menurunkan anak perempuan premutasi.⁶

Individu dengan mutasi penuh mempunyai pengulangan CGG lebih dari 200. Kondisi ini menyebabkan metilasi dari regio promotor gen *FMR 1* yang akan memblok total/sebagian besar proses transkripsi sehingga tidak menghasilkan protein FMRP atau protein tersebut terbentuk dalam kadar yang amat rendah⁷. Transmisi mutasi penuh ini hanya berasal dari pihak wanita premutasi atau mutasi penuh dan tidak pernah melalui laki-laki.¹⁰

2.1.3. Pola Pewarisan

Dalam kaitan konsultasi genetik, diketahui bahwa pola pewarisan sindroma

Fragile X adalah unik, yakni :

a. Sindroma Fragile X diwariskan secara *X-linked* namun tidak dapat digolongkan sebagai dominan atau resesif, karena wanita karier dapat menderita maupun tidak menderita retardasi mental dan dapat dengan atau tanpa menunjukkan kelainan kromosom.

b. Hanya kurang lebih 30 % wanita karier yang menderita Sindroma Fragile X, sedangkan pada laki-laki 100%. Namun pada laki-laki pembawa sifat, kurang lebih 20 % biasanya tidak menunjukkan gejala, yang disebut sebagai NTM (*Normal Transmitting Males*).

c. Ibu dari penderita Sindroma Fragile X laki-laki adalah wanita karier.

d. Rasio segregasi atau proporsi anaknya menderita dari wanita pembawa sifat adalah 0,4 bukan 0,5.⁴

Pada Sindroma Fragile X juga dikenal paradoks Sherman, yakni berupa: risiko terjadinya retardasi mental tergantung posisi pada gambaran *pedigree*. Laki-laki akan menderita kelainan lebih berat, sedangkan pada wanita gejala yang muncul adalah ringan (yang disebabkan oleh inaktivasi kromosom X dan mosaikisme). Pada kasus nonpenetrasi, *Normal Transmitting Male* memiliki anak perempuan normal, tetapi cucu-cucunya berisiko menderita kelainan. Peluang penderita perempuan dengan gejala ringan memiliki anak laki-laki yang terkena sindroma ini adalah 50 %, sedangkan perempuan karier normal berpeluang kurang dari 50 % memiliki anak laki-laki yang menderita sindroma Fragile X.²²

2.1.4. Protein FMRP

Eksresi protein *FMRI* (FMRP) ditemukan di berbagai jaringan, namun ekspresi level tertinggi didapati dalam jaringan saraf hipokampus dan serebelum.¹⁴ Protein FMRP diduga berperan esensial dalam perkembangan normal jaringan sistem saraf pusat. Hilang atau berkurangnya transkripsi FMRP adalah penyebab terjadinya retardasi mental pada penderita Sindroma Fragile X.^{4,14} Li *et al* (2001) menjelaskan fungsi FMRP belum diketahui secara pasti,

namun karena protein ini terutama terdapat dalam sitoplasma, diduga berfungsi dalam transportasi dan translasi mRNA.²³

Pemeriksaan mikroskopis pada otopsi penderita Sindroma Fragile X dan jaringan korteks serebri tikus KO menunjukkan adanya abnormalitas ukuran dan dendrit karena kegagalan pematangan dendrit yang disebabkan oleh tidak adanya FMRP. Ketiadaan atau kurangnya FMRP dapat menyebabkan retardasi mental yang disebabkan gangguan fungsi ribosom dalam translasi mRNA tertentu .⁴

2.2. Pemeriksaan Sindroma Fragile X

2.2.1. Pemeriksaan fisik

Firth HV (2005) dan Smith,(1997), menyebut kondisi abnormal yang dapat dijumpai pada penderita Sindroma Fragile X sebagai berikut^{4,18} :

Abnormalitas dapat dijumpai pada tinggi badan, berat badan dan lingkar kepala (*OFC*). Pada wajah dan telinga dapat dijumpai : wajah yang panjang, telinga menonjol ringan dengan tepi atas yang meninggi, ada juga dengan telinga besar dengan jaringan kartilago telinga yang lunak, makrosefali pada usia anak-anak, penebalan jembatan hidung, iris yang biru (*pale blue iridis*), serta pembesaran testis. Kadang-kadang dijumpai anomali berupa nistagmus, strabismus, epilepsi, miopia, hipotoni, jemari hiperekstensi, tortikolis, pektus eksavatum, kiposkoliosis, kaki datar, celah langit-langit, prolapsus katup mitral dan serebral gigantisma. Kedua pustaka tidak menyebut rinci masing-masing kelainan fisik/dismorfologi tersebut.

Pustaka menjelaskan tentang hubungan antara beratnya mutasi dengan

tingkat IQ.¹⁶ Hasil penelitian menunjukkan bahwa laki-laki dengan mutasi penuh memiliki rata-rata IQ 41, laki-laki mosaik dengan metilasi mempunyai rata-rata IQ 60, sedangkan laki-laki dengan mutasi penuh namun metilasi < 50 % rata-rata IQnya adalah 88.^{14,16} Tingkat retardasi mental pada sindroma Fragile X disini diukur dengan metoda Weschler yang merupakan standar internasional untuk mengukur IQ.

2.2.2. Analisis Kromosom

Kelainan kromosom X pada sindroma Fragile X merupakan kelainan struktural. Deteksi adanya kerapuhan kromosom X dapat dilakukan dengan media rendah folat atau penggunaan inhibitor folat pada kultur sel. Robert A Saul dan Jack CT (2004) mengatakan bahwa analisis kromosom dengan teknis induksi *fragile site* kurang dianjurkan untuk diagnosis sindroma Fragile X karena sensitifitasnya rendah jika dibandingkan dengan analisis DNA.²⁶ Pada penelitian ini tehnik analisis kromosom hanya untuk skreening, akan tetapi analisis kromosom tetap direkomendasikan untuk dilakukan jika analisis molekuler sulit diperoleh.³

2.2.3. Analisis Molekuler

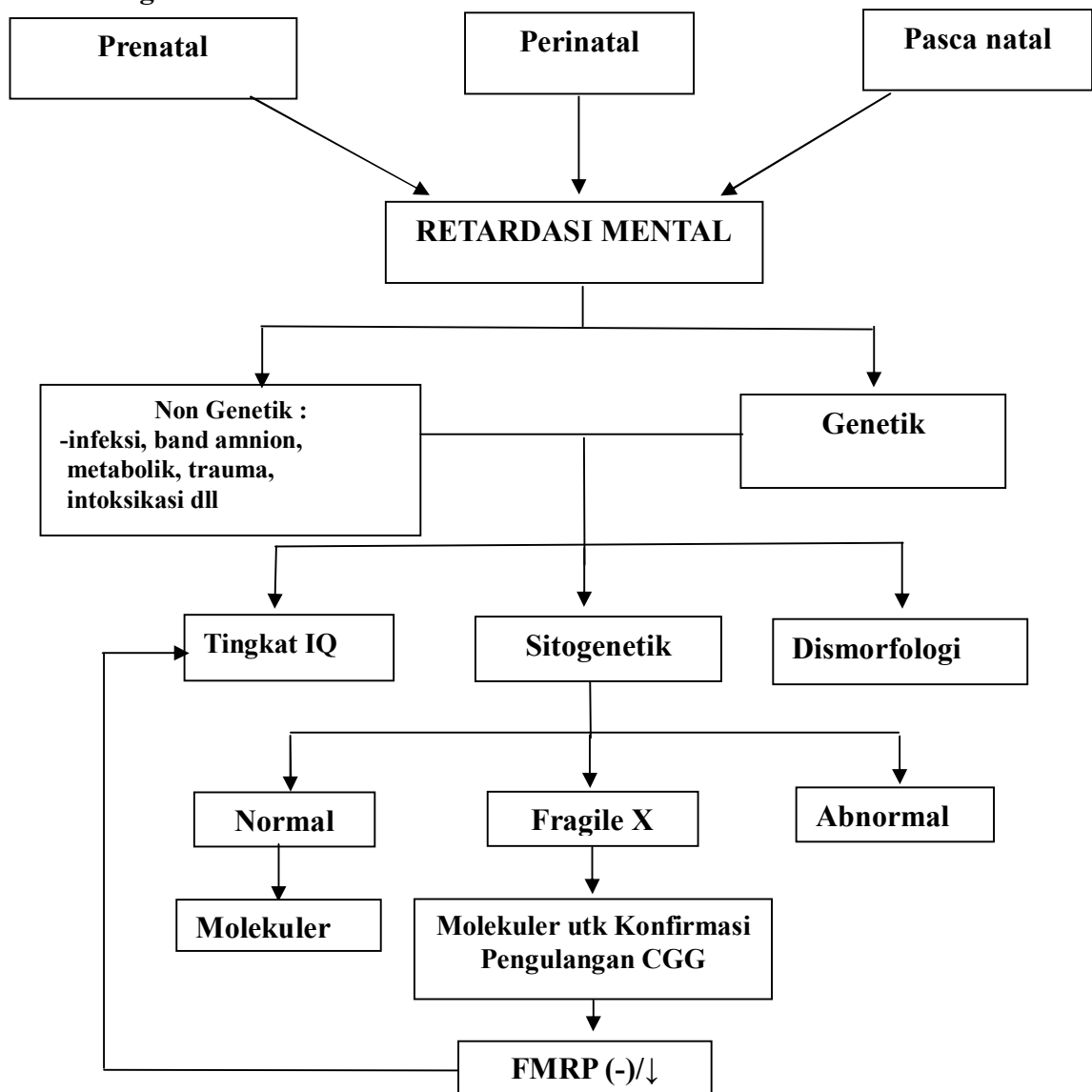
Diagnosis molekuler pada sindroma Fragile X dilakukan dengan menggunakan dua metoda yaitu *Polimerase Chain Reaction* (PCR) dan *Southern Blot*. Kedua metoda ini dapat mendeteksi perpanjangan pengulangan CGG yang terjadi pada sindroma Fragile X.^{3,16}

PCR dapat mendeteksi mutasi fragile X secara cepat dan cukup sensitif pada

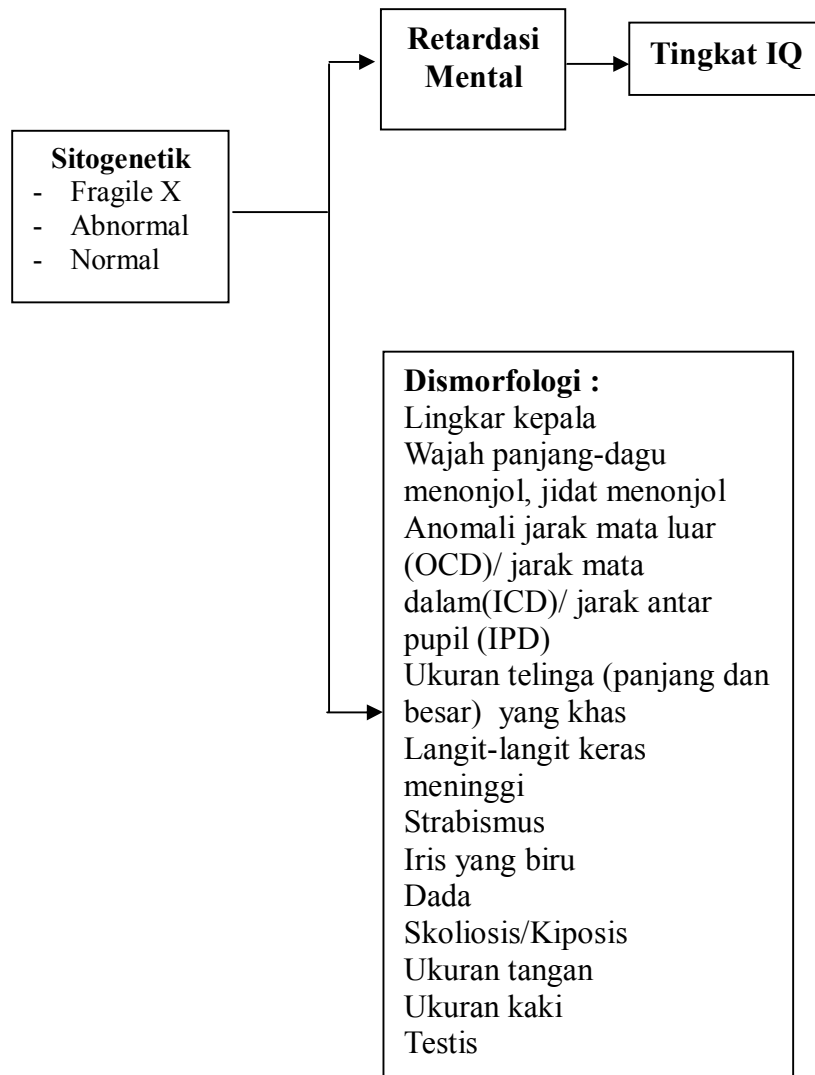
individu normal dan premutasi.^{3,16}

Metode Southern Blot untuk deteksi sindroma fragile X menggunakan probe StB12.3 yang memakai 2 enzim restriksi.¹⁸ Enzim pertama, EcoRI akan memotong untai DNA dan menghasilkan band 5,2kb. Enzim kedua, EagI akan memotong DNA tanpa metilasi di daerah CpG dan menghasilkan band 2,8 k. Pada orang normal, laki-laki maupun perempuan didapatkan band konstan 1,0-11 kb (5-50 kopi CGG), pada NTM atau wanita karier diperoleh band >1.1 -1.6 kb (70-200 kopi CGG) yang disebut juga sebagai premutasi. Penderita Fragile X memiliki band yang lebih besar dan atau multipel dengan ukuran > 1.6 kb (> 200 kopi CGG), yang disebut juga sebagai mutasi penuh.⁵ Penderita sindroma Fragile X pada umumnya mempunyai band 5,9-9 kb. Keunggulan Southern blot dibanding PCR adalah dapat mendeteksi individu dengan mutasi penuh dan status metilasi dari regio CpG.

2.3.Kerangka teori



2.4 Kerangka konsep



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang lingkup penelitian

Ruang lingkup bidang ilmu yang diteliti adalah Genetika Medik

3.2. Tempat dan waktu penelitian

Tempat penelitian adalah di SLB Dharmaputra Kecamatan Semin Kabupaten Gunung Kidul Daerah Istimewa Yogyakarta. Lokasi ini dipilih oleh karena merupakan lokasi penelitian sebelumnya sehingga sudah ada populasi penelitian dan penelitian menindaklanjuti hasil penelitian sebelumnya. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium *Central for Biomedical Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penelitian dilaksanakan pada periode Januari sampai dengan Maret 2008.

3.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang (*cross-sectional*).

3.4. Populasi dan sampel

3.4.1. Populasi target

Populasi target adalah penderita retardasi mental.

3.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita retardasi mental yang menjadi murid Sekolah Luar Biasa (SLB) Dharma Putra Semin, Kabupaten Gunung Kidul, Yogyakarta.

3.4.3. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah penderita retardasi mental yang menjadi murid Sekolah Luar Biasa (SLB) Dharma Putra Semin, Kabupaten Gunung Kidul, Yogyakarta yang memenuhi kriteria penelitian sebagai berikut:

3.4.3.1. Kriteria inklusi

Penderita Retardasi mental (RM) laki-laki dan perempuan.

3.4.3.2. Kriteria eksklusi

- a. Penderita malformasi multipel
- b. Penderita tuna rungu dan tuna wicara
- c. Sindroma Down
- d. Penderita/orangtua/wali menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian

3.4.4. Cara pemilihan subyek penelitian

Pemilihan subyek penelitian menggunakan metode *purposive sampling* dengan memilih subyek penelitian sesuai dengan tujuan penelitian pada kelompok yang memiliki karakteristik khusus yang diteliti yaitu adanya retardasi mental

3.4.5. Besar sampel

Menimbang populasi penelitian sitogenetik sangat terbatas jumlahnya, maka dalam penelitian ini seluruh subyek penelitian yang sesuai dengan kriteria penelitian digunakan sebagai subyek penelitian (*total sampling*).

3.5. Variabel penelitian

3.5.1. Variabel bebas

Sitogenetik

3.5.2. Variabel terikat

a. Tingkat IQ

b Dismorfologi

3.6. Definisi operasional

| No | Variabel | Skala |
|----|--|----------------------|
| 1. | Sitogenetik Sitogenetik adalah kelainan kariotip yang ditentukan dengan pemeriksaan kultur limfosit pada media TC 99 dan MEM untuk melihat <i>fragile site</i> di ujung lengan panjang kromosom X. | Kategorial-politonus |
| 2. | Intelligence Quotient (IQ)/tingkat kecerdasan Pemeriksaan IQ dilakukan dengan metode Weschler. mencakup pemeriksaan <i>verbal dan performance</i> | Kontinyu-Interval |

| No | Variabel | Skala |
|----|---|--------------------|
| | Kategori skor IQ: IQ : 40-49 = RM sedang IQ : 50-69 = RM ringan IQ \geq 70-90 = Kecerdasan normal rendah IQ > 90 = Normal | Kategorial-ordinal |
| 3. | Dismorfologi Dismorfologi diketahui dengan pemeriksaan fisik anthropometrik yang selanjutnya dibandingkan dengan Standar Anthropometri untuk orang Asia. Parameter yang diukur adalah: <ul style="list-style-type: none"> - Tinggi Badan. Satuan: cm - Berat badan. Satuan: kg - Lebar Telinga. Satuan: cm - Panjang Telinga. Satuan: cm - Lingkar kepala. Satuan: cm - <i>Outer canthal distance</i> (OCD). Satuan: cm - <i>Inner canthal distance</i> (ICD). Satuan: cm - <i>Interpupillary distance</i> (IPD). Satuan: cm - Lebar Tangan. Satuan: cm - Panjang Tangan. Satuan: cm - Lebar kaki. Satuan: cm - Panjang Kaki. Satuan: cm - Volume testis. Satuan: cm³ - Panjang penis. Satuan: cm <p>Pengukuran tinggi badan menggunakan <i>stadiometer</i> dengan ketepatan skala 0,5 cm. Pengukuran dilakukan tanpa alas kaki dalam posisi tegak.</p> <p>Pengukuran berat badan dilakukan dengan timbangan pegas dengan ketepatan skala 0,5 kg.</p> <p>Pengukuran lingkar kepala menggunakan meteran (midline) dengan ketepatan skala 1 mm</p> <p>Pengukuran OCD, ICD, IPD menggunakan penggaris dengan ketepatan 1mm</p> <p>Pengukuran anthropometrik lebar dan panjang tangan dan kaki menggunakan meteran dengan ketepatan skala 0,5 cm.</p> <p>Lebar tangan diukur dari pinggir palmar antara jempol dan telunjuk sampai pinggir palmar dibawah kelingking, posisi jari ekstensi .</p> <p>Panjang tangan diukur jarak antara garis fleksor</p> | Kontinyu |

| No | Variabel | Skala |
|----|---|-------|
| | <p>pergelangan tangan sampai dengan garis fleksor jari tengah, dengan posisi tangan netral dan jemari ekstensi penuh.</p> <p>Lebar kaki diukur dari medial sendi metatarsofalangeal pertama sampai lateral sendi metatarsofalangeal ke 5, dengan posisi subyek duduk santai, diukur bagian plantar pedis.</p> <p>Panjang kaki diukur dari ujung tumit sampai dengan ujung jempol, subyek dalam keadaan berdiri tegak.</p> <p>Volume testis diukur pada testis menggunakan Orchidometer Prader yang merupakan standar internasional dengan cara membandingkan besar testis (kanan atau kiri) dengan alat tersebut, dengan posisi subyek berdiri tegak. Bila testis kanan tidak sama besar dengan testis kiri, maka diukur keduanya, nilai akhir adalah nilai rata-rata pengukuran.</p> <p>Panjang penis diukur menggunakan meteran dengan ketepatan 1 mm.</p> <p>Panjang penis diukur dari dasar ramus pubis sampai pucuk glan penis yang diregang pemeriksa, bagi yang tidak disunat, pemeriksa meraba glan penis dengan palpasi atau kulit kulup di tarik halus sampai tampak glan penis, dengan posisi subyek senyaman mungkin.</p> | |

3.7. Cara kerja

3.7.1. Pemeriksaan dismorfologi^{27,29}

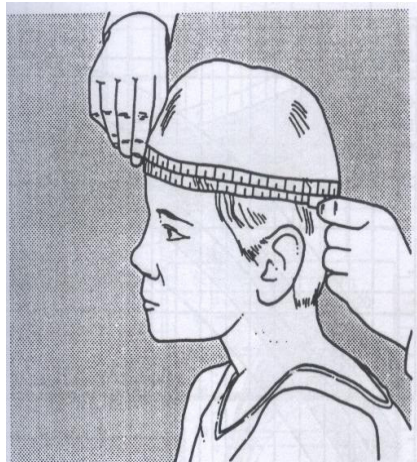
Setiap probandus dilakukan pemeriksaan fisik lengkap mencakup

- a. Pemeriksaan umum : berat badan diukur dengan cara subyek penelitian berdiri tegak diatas timbangan pegas, skala timbangan awal di angka nol, dicatat angka yang didapat setelah probandus berdiri. Satuan kilogram. Tinggi Badan diukur dengan cara subyek berdiri

tegak diatas stadiometer, kepala tegak tidak menengadah, meteran ditahan di jempol kaki subyek ditarik ke atas sampai menempel puncak kepala, angka yang terbaca dicatat. Satuan : cm.

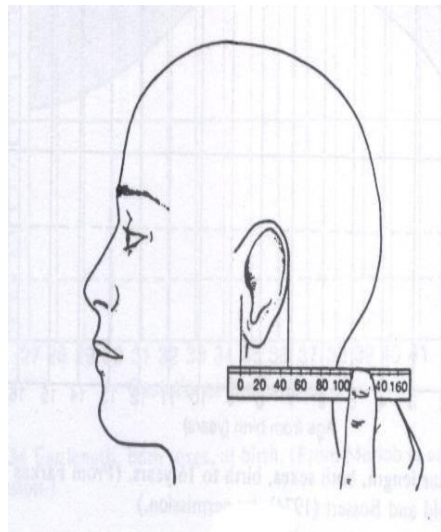
b. Kepala – wajah :

b1.lingkar kepala:



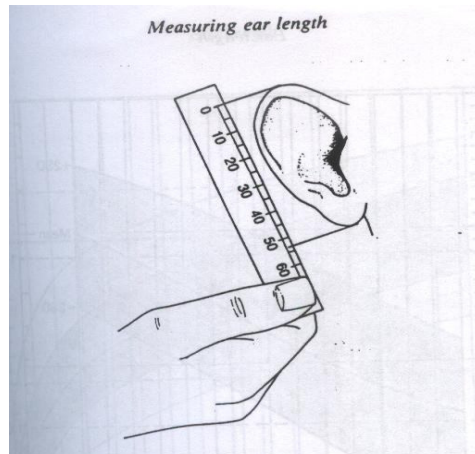
Meteran dilingkarkan mulai dari glabella melewati atas telinga kanan menuju oksiput telinga kiri sampai kembali ke glabella, posisi subyek duduk dengan kepala tegak.

b2.lebar telinga



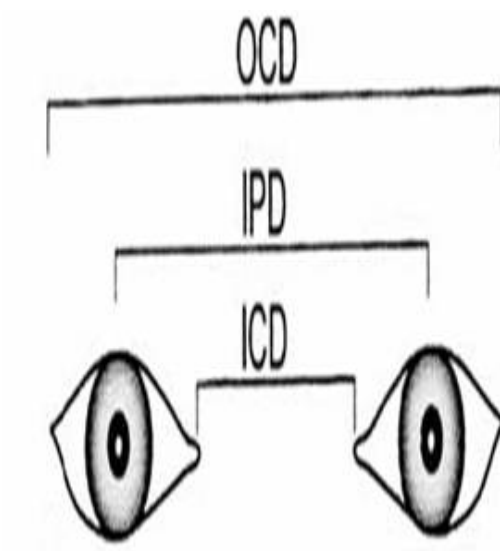
Penggaris diletakkan 0,5 cm dibawah telinga (kanan dan kiri) dengan skala nol di sebelah medial, dengan garis imajiner tegak lurus terhadap penggaris diukur jarak tragus sampai tepi luar helik, hasil diambil rata-rata pengukuran telinga (kanan dan kiri).

b3.panjang telinga,



Diukur jarak dari garis imajiner terluar helik sampai garis imajiner terbawah dari daun telinga (kanan dan kiri) dengan hasil diambil rata-rata pengukuran kanan dan kiri,

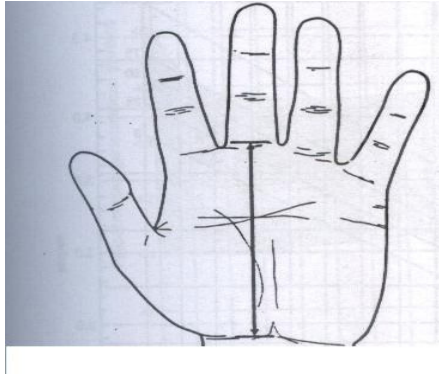
b4.jarak mata luar (OCD) /dalam (ICD), jarak antar pupil (IPD)



Subyek dengan kepala tegak diminta menatap pemeriksa (difiksir) kemudian diukur jarak dari sudut mata dalam kanan dan kiri (ICD), jarak ke dua pupil (IPD) serta jarak terluar bola mata kanan dan kiri (OCD)

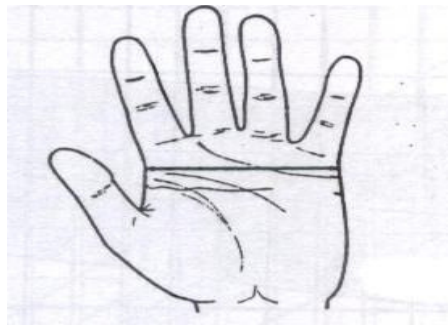
c. Anggota gerak :

c1. panjang tangan



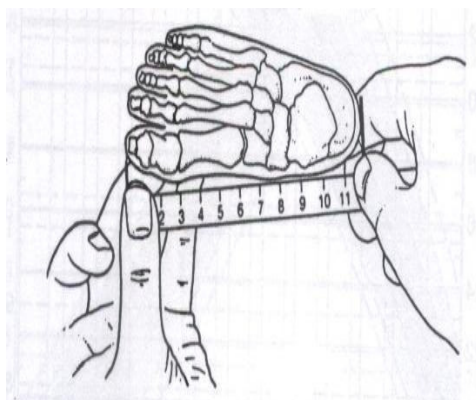
Diukur jarak antara garis fleksor pergelangan tangan sampai dengan garis fleksor jari tengah, dengan posisi tangan netral dan jemari ekstensi penuh.

2. lebar tangan



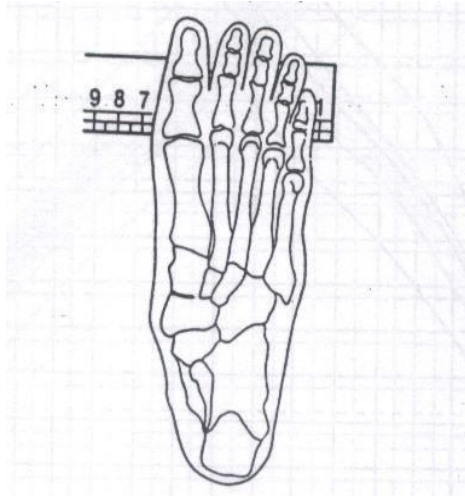
Diukur dari pinggir palmar antara medial jempol dan telunjuk sampai pinggir palmar dibawah kelingking, posisi jemari ekstensi

c3. Panjang kaki :



Diukur dari ujung tumit sampai dengan ujung jempol, subyek dalam keadaan berdiri tegak.

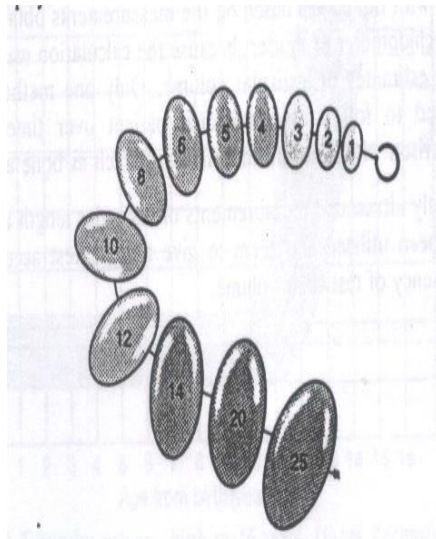
c4. lebar kaki.



Diukur dari medial sendi metatarsofalangeal pertama sampai lateral sendi metatarsofalangeal ke 5, dengan posisi subyek duduk santai, diukur bagian plantar pedis.

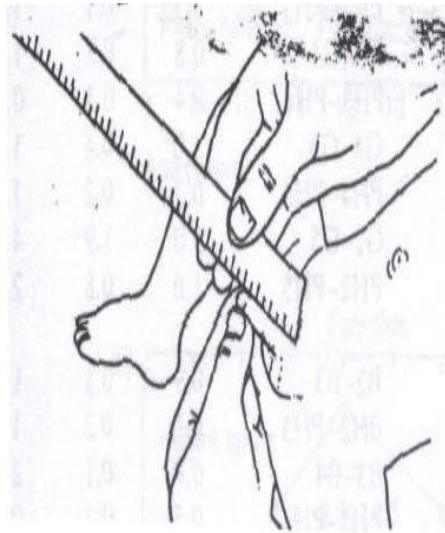
d. Genitalia :

d1. volume testis



Diukur pada testis menggunakan Orchidometer Prader yang merupakan standar internasional dengan cara membandingkan besar testis (kanan atau kiri) dengan alat tersebut, dengan posisi subyek berdiri tegak. Bila testis kanan tidak sama besar dengan testis kiri, maka diukur keduanya, nilai akhir adalah nilai rata-rata pengukuran.

d2.panjang penis.



Diukur dari dasar ramus pubis sampai pucuk glan penis yang diregang pemeriksa, bagi yang tidak disunat, pemeriksa meraba glan penis dengan palpasi atau kulit kulup di tarik halus sampai tampak glan penis, dengan posisi subyek nyaman mungkin,tidak ereksi.

3.7.2. Analisis kromosom²⁸

- Darah diambil dari pembuluh darah vena masukkan dalam tube heparin.
- Oleh karena Sindrom Fragile X merupakan penyebab utama retardasi mental setelah Sindrom Down, maka dalam pemeriksaan sitogenetik dilakukan perlakuan khusus untuk menginduksi *Fragile X site*.
- Disiapkan media TC 199 dan MEM,ditambahkan PHA 100 μ l dan FBS 10% pada masing-masing media. Untuk Fragile X tambahkan FBS 5%.
- 10 tetes darah / 7 tetes buffycoat diteteskan ke dalam tabung yang berisi 5 ml media yang berbeda.
- Tabung diinkubasi pada suhu 37 derajat Celcius selama 72-96 jam dengan sudut kemiringan 45 derajat dalam inkubator
- Untuk perlakuan Fragile X 1 hari sebelum harvesting ditambahkan

Thymidine 100 μ l pada media TC.

- Ditambahkan 3 tetes colchicines, inkubasi diteruskan selama 30 menit, kemudian dipusingkan selama 10 menit pada 1000 rpm
- Supernatan dibuang, endapan diresuspensikan dan ditambahkan larutan hi potonik hangat KCl 0,075M, diresuspensikan sampai homogen dan diinkubasi 37 derajat Celcius dalam watr bathh selama 15-30 menit
- Dipusingkan selama 10 menit pada 1000 rpm, supernatan dibuang dan di tambahkan 5 ml larutan fiksasi Carnoy's pelan-pelan melalui dinding tabung, kemudian dikocok. Pemberian larutan fiksasi diulang 3 kali sampai didapatkan prisipitat yang jernih.
- Residu disuspensikan dengan larutan Carnoy's secukupnya sesuai banyak nya pelet, disebarkan pada gelas obyek dengan meneteskan 2 tetes suspensi pada lokasi yang berbeda
- Dilakukan pengecatan solid dengan Giemsa 10 % dalam larutan bufer phosphat pH 6,8 selama 1 menit
- Dilakukan sidikan 50 sel, bila didapatkan positif fragile-X penghitungan diteruskan sampai 100 sel
- Slide yang positif fragile-X dicatat koordinatnya, di-destaining kemudian dicat G-banding, dengan cara: slide dibiarkan berumur 3-5 hari, dicelup dalam larutan Trypsin 0,1 % yang dilarutkan dengan PBS pH 6,8, dicuci segera dua kali dengan PBS dan dicat Giemsa 10 % dalam bufer phosphat.
- Dilakukan konfirmasi untuk fragile-X dan dianalisis paling sedikit 6 sel

- Semua metafase yang sudah dianalisa disusun urutan kromosom sesuai urutan nomornya dengan memakai komputer terprogram.

3.7.3. Pengukuran IQ³⁰

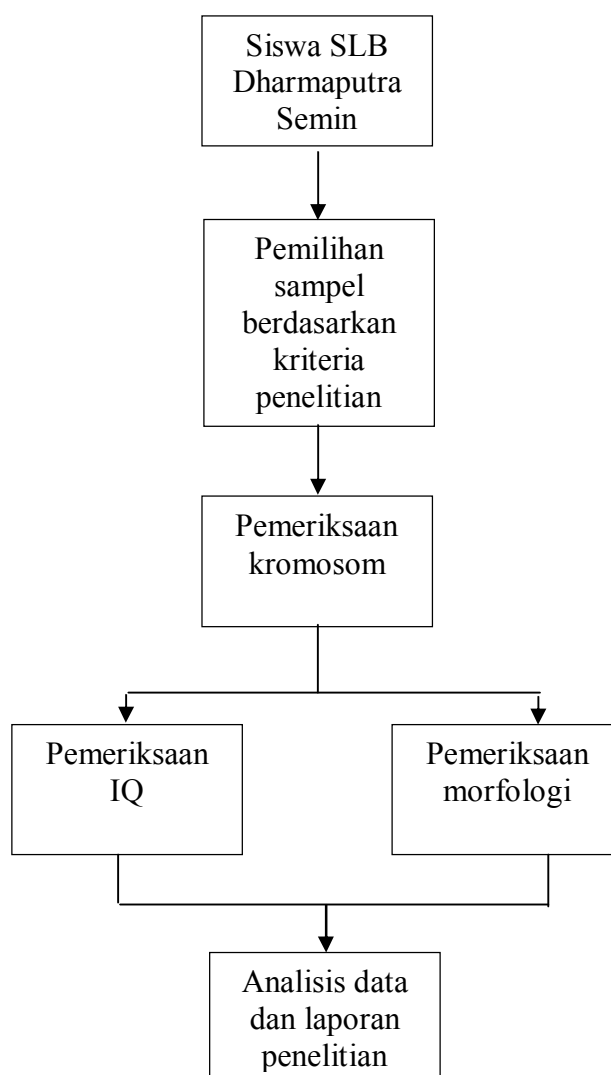
Dilakukan dengan metoda Weschler untuk anak-anak , yang mencakup pemeriksaan *verbal dan performance*.

Metoda Weschler disusun menjadi 10 subtes inti dan 5 buah suplemen, yang mencakup kemampuan verbal, persepsi terhadap butir tes, kecepatan berpikir dan memori kerja.

Metode ini dapat dipakai untuk mengukur tingkat koqnitif anak-anak berusia antara 6 sampai 16 tahun tanpa membaca atau menulis saat tes dilakukan. Tes ini pertama kali dilakukan tahun 1949 ,direvisi tahun 1974 kemudian tahun 1991 dan terakhir tahun 2003.

Pelaksanaan Tes Weschler dilakukan oleh tim psikolog.dari Fakultas Psikologi UNDIP

3.8. Alur penelitian



3.9. Analisis data

Data yang terkumpul dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan kebenaran data. Data selanjutnya diberi kode (*coding*), ditabulasi dan dimasukkan kedalam komputer. Data dengan skala kategorial seperti jenis kelainan kariotip, derajat RM dan sebagainya dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persen. Sedangkan data yang berskala kontinu seperti skor IQ dan parameter

dismorfologi dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku.atau median bila berdistribusi tidak normal.^{31,32}

3.10.Etika penelitian

Protokol penelitian telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian kesehatan FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.

Persetujuan anak/orang tua/wali diberikan dalam bentuk *informed consent* tertulis saat seminar, orang tua/wali mendapat penjelasan tentang tujuan, manfaat dan protokol penelitian. Orang tua/wali berhak menolak diikutsertakan dalam penelitian dengan alasan apapun juga dan tidak akan mendapatkan risiko apapun bila menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian. Identitas anak dan orang tua dirahasiakan. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti dan hasil pemeriksaan tiap anak akan diberikan kepada masing-masing orang tua dalam konsultasi genetik. Setiap anak diberikan kenang-kenangan dari peneliti.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik subyek penelitian

Siswa di Sekolah Luar Biasa (SLB) Dharma Putra Semin, Kabupaten Gunung Kidul, Yogyakarta berjumlah 76 orang yang terdiri dari 40 orang siswa aktif dan 36 orang siswa tidak aktif. Dari kelompok siswa aktif tersebut dijumpai 22 orang yang memenuhi kriteria penelitian (kelompok kasus) yaitu 12 orang retardasi mental (RM) dan 10 orang dengan Sindroma Fragile X.

Tabel 1. Distribusi Subjek Penelitian

| Siswa/siswi | Non Aktif | Aktif |
|-------------|-----------|---|
| 76 orang | 36 orang | 22 Retardasi mental 10 Tuna wicara 5 Sindroma Down 3 Tunanetra |

Hasil pembacaan sediaan kromosom subyek penelitian pada kelompok kasus dan pembanding ditampilkan pada tabel 2.

Data pada tabel 2 menunjukkan 9 kasus (41 %) merupakan Fragile X, yang diambil dari peneliti sebelumnya, 11 kasus RM (50%) menunjukkan kariotipe normal, 1 kasus (4,5%) menunjukkan kariotip mosaik (RM,45 XX,46 XX) dan 1 kasus (4,5%) trisomi 21.

Tabel 2. Hasil analisis pemeriksaan kromosom

| Kelompok | Jumlah (%)* |
|------------------------|--------------------|
| Kasus (n=22) | |
| - 46, Y, fra(X)(q27.3) | 9 (41,0%) |
| - 45,X/46,XX | 1 (4,5%) |
| - 47, XY,+21** | 1 (4,5%) |
| - 46,XY | 6 (27,3%) |
| - 46,XX | 5 (22,7%) |
| Jumlah | 22 (100%) |

*Nilai % dihitung berdasarkan jumlah subyek dalam kelompok

**Kasus ini diambil sebagai subyek penelitian karena dari penelitian sebelumnya dinyatakan positif Fragile X

Karakteristik umur dan jenis kelamin subyek penelitian ditampilkan pada tabel 3.

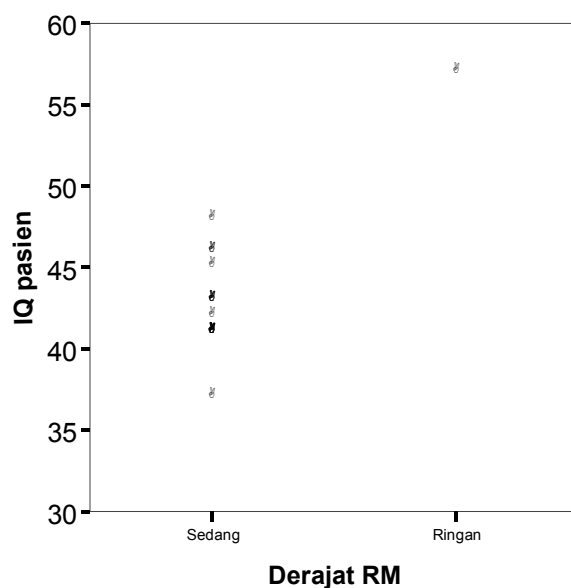
Tabel 3. Karakteristik umur dan jenis kelamin subyek penelitian

| Variabel | Kasus (n=22) |
|------------------------------------|---------------------|
| Umur (tahun); rerata (SB), min-max | 23,7 (8,60), 8-38 |
| Jenis kelamin | |
| - Laki-laki | 15 (68,2%) |
| - Perempuan | 7 (31,8%) |

Rerata umur (SB) subyek penelitian adalah 23,7 (8,60) tahun, dengan umur termuda adalah 8 tahun dan tertua adalah 38 tahun. Subyek penelitian dengan jenis kelamin pria adalah 15 orang (68,2%), sedangkan wanita adalah 7 orang (31,8%).

4.3. Hasil pemeriksaan *Intelligence Quotient* (IQ)

Pemeriksaan IQ hanya dapat dilakukan pada 20 subyek penelitian oleh karena 2 orang menderita autisme sehingga tidak dapat dilakukan pemeriksaan IQ. Rerata (Simpang Baku=SB) IQ pada subyek penelitian adalah 43,1 (4,08), median adalah 41,5. Nilai IQ terendah adalah 37 sedangkan tertinggi adalah 57. Nilai IQ pada setiap subyek penelitian dan derajat RM serta hasil pemeriksaan kariotip ditampilkan pada tabel 4. Data pada tabel 4 menunjukkan berdasarkan kategori skor IQ dijumpai 19 kasus menderita RM sedang (IQ : 40-49), 1 kasus menunjukkan tingkat RM ringan (IQ : 50 -69) dan 2 kasus tidak dapat diperiksa oleh karena menderita autisme. Sebaran skor IQ subyek penelitian berdasarkan kategori IQ ditampilkan pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram sebar IQ penderita berdasarkan kategori RM menurut Weschler. RM Sedang n=19 orang, RM Ringan n=1 orang

Tabel 4. Hasil pemeriksaan kariotip, IQ dan derajat retardasi mental subyek penelitian pada kelompok kasus

| No Sampel | Kariotip | IQ | Derajat Retardasi Mental |
|-----------|----------------------|----|--------------------------|
| 1 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 2 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 3 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 4 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 5 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 6 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 43 | Sedang |
| 7 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 8 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 9 | 46, Y, fra(X)(q27.3) | 41 | Sedang |
| 10 | 47, XY,+21** | 43 | Sedang |
| 11 | 46,XX | 48 | Sedang |
| 12 | 46,XY | 43 | Sedang |
| 13 | 46,XY | 57 | Ringan |
| 14 | 46,XY | - | Autism |
| 15 | 46,XY | - | Autism |
| 16 | 46,XY | 45 | Sedang |
| 17 | 46,XY | 42 | Sedang |
| 18 | 46,XX | 43 | Sedang |
| 19 | 45X,46XX | 41 | Sedang |
| 20 | 46,XY | 37 | Sedang |
| 21 | 46,XX | 46 | Sedang |
| 22 | 46,XX | 46 | Sedang |

** Kasus ini diambil sebagai subyek penelitian karena dari penelitian sebelumnya dinyatakan positif Fragile X

4.4. Hasil pemeriksaan fisik dan anthropometrik

Hasil pemeriksaan anthropometrik pada subyek penelitian ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan anthropometrik

| Parameter | Rerata | SB | Median | Minimal | Maksimal |
|------------------|---------------|-----------|---------------|----------------|-----------------|
| Tinggi Badan | 153,5 | (11,37) | 153,5 | 124 | 170 |
| Berat Badan | 46,4 | (12,92) | 46 | 22 | 78 |
| Lebar telinga | 3,2 | (0,69) | 3 | 2 | 4,5 |
| Panjang telinga | 6,2 | (0,71) | 6 | 5 | 7,5 |
| Lingkar kepala | 53,0 | (3,89) | 53,25 | 44 | 58 |
| OCD | 9,6 | (0,93) | 9,6 | 7,5 | 12 |
| ICD | 3,1 | (0,62) | 3 | 2 | 4,2 |
| IPD | 6,1 | (0,75) | 6 | 3,5 | 7 |
| Lebar tangan | 9,5 | (2,37) | 9 | 5,5 | 16 |
| Panjang tangan | 16,3 | (2,26) | 17 | 7,5 | 18,5 |
| Panjang kaki | 22,3 | (3,28) | 22 | 17 | 32 |
| Lebar kaki | 9,8 | (1,67) | 10 | 7,5 | 15 |
| Volume testis | 21,9 | (4,43) | 25 | 15 | 25 |
| Panjang penis | 7,79 | (3,01) | 7 | 4,5 | 15 |

BAB 5

PEMBAHASAN

Seluruh sampel (22 orang) menderita RM. Penyebab Retardasi Mental amat bervariasi, mulai dari tidak diketahui (kategori terbesar 30-50 % total), trauma kepala saat persalinan dan kondisi perinatal serta prematuritas (15-36 % kasus), sindroma yang dikenal (3-9 % kasus) serta kelainan kromosom (4-28 % kasus) dan sebagainya.^{33,34} Pada penelitian ini, dari 11 kasus Retardasi Mental dengan kariotip normal masih ada kemungkinan sampel tersebut menderita sindroma Fragile X atau kelainan kromosom lainnya yang sangat kecil (<4Mb) yang tidak tampak secara mikroskopis. Oleh karena itu dianjurkan untuk pemeriksaan molekuler namun pemeriksaan ini cukup mahal dan hanya tersedia di dua laboratorium di Indonesia.⁵ Analisis molekuler untuk Fragile X yang lebih akurat (mendekati 99%) yaitu dengan mengidentifikasi perluasan pengulangan CGG gen *FMR-1* dengan PCR atau Southern blot, yang sudah dimulai sejak tahun 1991,³³. Jadi kariotip normal pada penelitian ini belum tentu menyingkirkan kelainan genetik. Pada kultur sel untuk penampilan *fragile site* sering terjadi kegagalan sehingga memberikan hasil negatif palsu atau bahkan positif palsu.²⁸ Satu kasus laki-laki yang dinyatakan Fragile X pada penelitian sebelumnya³⁴ pada penelitian sekarang berdasarkan pemeriksaan dismorfologi menunjukkan klinis sindrom Down. Analisis sitogenetik memastikan adanya trisomi 21 dan tidak ada *fragile site*, bahkan dari uji PCR yang dikerjakan peneliti lain tidak menunjukkan perluasan CGG.³⁵

Dasar diagnosis dengan metoda sitogenetika adalah tidak reliable. Sitogenetika memungkinkan positif palsu yang bermakna disebabkan oleh ekspresi dari fragile site lain didekat lokus fragile X syndrome, pengulangan perpanjangan fragile site serta kesalahan teknis dalam persiapan dan pemrosesan jaringan.³⁷

Hasil tes IQ menunjukkan tingkat IQ rata-rata sampel adalah 43, yang sesuai klasifikasi mengalami tingkat Retardasi Mental sedang.

Dasar molekuler dari variasi penampilan laki-laki maupun perempuan diyakini berhubungan dengan jumlah syaraf otak yang diekspresikan FMRP. Pada laki-laki *full* mutasi biasanya mengalami RM, walaupun 13 % laki-laki dengan sindroma Fragile X memperlihatkan IQ yang tinggi (lebih dari 70).⁸ Sebaliknya, kurang lebih 60 % perempuan dengan *full* mutasi menunjukkan defisit koqnitif. Spektrum fenotip melibatkan variasi lebar RM, gangguan emosi ringan tanpa melibatkan kelainan fisik.^{7,38}

Pada sindroma Fragile X terjadi kekurangan FMRP yang mengakibatkan kurangnya sintesa protein sinaps.³³ Studi terbaru menyebutkan bahwa pada sindroma fragile X terjadi eksagregasi *signal* melalui grup pertama *metabotropic glutamate receptors (mGluR1 dan mGluR5)*. Otak individu normal, aktivasi sinapsis dari MGluR5 diseimbangkan oleh FMRP.

Butler melaporkan hasil pengukuran antropometri pada penderita sindroma Fragile X berbeda bermakna dalam beberapa tanda fisik dibanding individu normal, antara lain telinga besar dan makroorkidism. Makroorkidism juga dialami penderita retardasi mental yang bukan Fragile X. Selain itu, Marlin juga

menjumpai karakteristik penelitiannya berupa lingkaran kepala yang khas, makrosefali relatif, ICD yang lebih kecil daripada normal.^{38,39}

Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan tanda abnormal yang dapat dijumpai pada penderita Fragile X berupa tinggi badan, berat badan, lingkaran kepala, dahi menonjol, telinga besar serta perbesaran testis.^{3,16} Pada penelitian ini belum dapat dilakukan perbandingan parameter antropometrik antara subyek penelitian dengan standar normal. Hal ini disebabkan belum tersedianya nilai normal orang Indonesia maupun Asia untuk seluruh parameter yang kami teliti tersebut. Data rujukan yang tersedia adalah berasal populasi Singapura untuk anak, dimana hanya tersedia parameter tinggi badan, berat badan dan lingkaran kepala.⁴⁰

Kepustakaan menyebut perbesaran testis merupakan tanda fisik khas untuk sindroma Fragile X yang terjadi pre dan pos pubertas, akan tetapi dalam penelitian ini belum dapat disimpulkan oleh karena belum tersedianya nilai rujukan normal.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan :

1. Adanya dismorfologi pada pasien RM dalam penelitian ini belum dapat disimpulkan
2. Pada penelitian, jenis kelainan kariotip terbanyak adalah Sindroma Fragile-X.
3. Seluruh penderita sindroma Fragile-X termasuk RM derajat sedang

6.2. Saran

1. Perlu adanya standar anthropometri tubuh bangsa Indonesia yang terinci sehingga dapat dipergunakan sebagai nilai rujukan pada kasus-kasus dengan kemungkinan adanya dismorfogenesis.
2. Pemeriksaan FMRP untuk *screening* penderita RM yang digunakan untuk diagnosis pendahuluan dari sindroma fragile X.
3. Mengingat keterbatasan pada metode analisis kromosom, maka diperlukan penelitian lanjutan menggunakan metode yang lebih sensitif misalnya analisis secara molekuler dengan PCR dan Southern blotting

DAFTAR PUSTAKA

1. Sutton VR. Genetics and Mental Retardation. *Arch Dis Child* 1988,63(9):1032-8.
2. Beirne SM, Patton J, Ittenbach R. *Mental Retardation*; 4th ed Sydney:Maxwell Macmillan International;1994.
3. Mueller RF, Young ID. Emery's Element Of Medical Genetics, 11th ed. Churchill Livingstone ,2001.
4. Firth HV, Jane AH : Oxford desk reference clinical genetc, Oxford:Oxford University Press;2005.
5. Hussein SM. Fragile X mental retardation and Fragile X chromosome in the Indonesian Population (PhD Thesis). Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, 1998.
6. Thompson MW, Mc Innes RR, Willard HF, *Genetic in Medicine* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders;199:pp 53-95.
7. Hagerman RJ : the physical and behavioural phenotype. In Hagerman RJ, Hagerman PJ (eds): *Fragile X syndrome: diagnostic, treatment and Research*. Baltimore: John Hopkins University press; 2002: pp 3-109
8. Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, Carpenter I, Staley LW, O'Connor RA. *et al*. High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associated with protein expression. *Am J Med Genet* 1994; 51(4):298-308.
9. Nelson DL. The Fragile X mental retardation syndrome. In : Shaw DJ. *Molecular Genetics of Human Inherited diseases*. Chichester:John Wiley & Sons Limited; pp 91-116.
10. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991;65:905-14,.
11. Luskasson R, Coulter DL, Polloway EA, Reiss S, Schalock R, Snell ME, et al. *Mental Retardation, definition, classification and system of supports American Association on Mental Retardation* 9th ed. Washington; 1992.
12. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Blumenfeld S, Kretz C, Boue J, Tommerup N: Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 325:1673-1681,1991.
13. Anonim. Kabupaten Gunung Kidul. URL: <http://www.gunungkidulkab.go.id/home.php>. Accessed Nov 11,2008.
14. Oostra BA, Jacky PB, Brown WT, Rousseau F. Guidelines for the diagnosis of fragile X syndrome. *J Med Genet* 1993;30:410-413,.
15. Oostra BA, Willemsen R : *The chromosome and fragile X mental retardation*. Cytogenet Genome Res 2002.
16. Davies KE, (Ed). *The Fragile X syndrome*. Oxford, Oxford University Press; 1985.
17. Sutherland M. *Fragile X syndrome and other causes of X -linked mental*

- handicap. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz, (Eds) Emery and Rimoin's Principle and Practice Of Medical Genetic. 3rd ed. New York:Churchill Livingstone. p 1746-66.
18. Kenneth LJ. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1997.
 19. Anonim. OMIM. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>. Accesed on Juli 7th 2007
 20. Hedge MR, Belinda B, Mathew F, Nikolas L, Harmut P, Aileen K, et al. Microdeletion in the FMR-1 gene : an apparent null allele using routin clinical PCR amplification. *Med Genet* 2001; 38:624-629.
 21. De Vries BB, Jansen CC, Dius AA: Variable FMR 1 gene methylation of large expansions leads to variabel phenotype in three males from one Fragile X Family. *Med Genet*; 1996.
 22. Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS .Variation of the CGG repeat at Fragile X site results in genetics instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991;67:1047-58.
 23. Li Z, Zhang Y, Ku L., Wilkinson K. D., Warren ST, Feng Y : The fragile X mental retardation protein inhibits translation via interacting with mRNA. *Nucleic Acids Res* 2001;29:2276-83
 24. Sherman S, Epidemiology: in Hagerman, RJ and Cronister A (eds). Fragile X Syndrome: Diagnostic, Treatment and Research. Baltimore: John Hopkins University Press. 1985.
 25. Oostra BA, Willemsen R : The Diagnosis of The Fragile X Syndrome, Available <http://www.appliedbiosystem.com/molecularbiology/md/fraxa.pdf>.
 26. Saul RA, Tarleton JA, Fragile X syndrome. Available at [http:// www. Geneclinics.org/serlet/access](http://www.Geneclinics.org/serlet/access), 2004.
 27. Hagerman JR, Cronister A. Fragile X Syndrome. Diagnosis, Treatment, and Research. 2^{ed}. London: The John Hopkinn University Press; 1996.
 28. Barch MJ, Knutsen T, Spurberk JL. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
 29. Judith GH, Ursula G Froster I, Judith E. Allanson. Handbook of Normal Physical Measurement, Toronto: Oxford University Press;1989.
 30. Anonymous. Intelligence Theory and Gifted Education. URL: [http://www.state.in.us/ legislative/ic/code/title 20/idoec/ch.5.1 html](http://www.state.in.us/legislative/ic/code/title%20/idoec/ch.5.1.html). Accessed 15/11/2008.
 31. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis., Edisi ke-2. CV Jakarta:Sagung Seto; 2002.
 32. Sugiyono. Statistika Untuk Penelitian. Bandung: CV Alfabeta;2005.
 33. Miller R. New Treatment on the Horizon of Fragile X syndrome. National Fragile X Foundation, 2008.
 34. Siswandari W. Nilai Diagnostik Pemeriksaan Imunositokimia Limfosit Sediaan Apus Darah Tepi Dibandingkan Analisis Kromosom pada Penderita Dengan Dugaan Sindroma fragile X, Tesis, PPDS 1 Patologi Klinik, FK UNDIP -S2; 2005.
 35. Faradz MH, Setyawati A, Winarni TI, Mundofir EP, Nielsen WM, Zauhari M, Sisterman E, Hamel BJ, Molecular screening for fragile X Syndrome in

- Institutionalized mild mentally retarded individuals at BBRS BG Temanggung, Central Java, (Preliminary Study), 2005
36. Kinsbourne M, Graf WD, disorders on Mental Development. In Menkes JH, Sarnat HB eds, *Child Neurology*, 6th Ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins;2000.
 37. Wenstrom KD. Fragile X and other trinucleotide repeat diseases. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29(2):367-88.
 38. Butler MG, Allen GA, Haynes JL, Singh DN. Anthropometric Comparison of Mentally Retarded Males With and Without the Fragile X Syndrome. *Am J Med Gen* 1991;38: 260-68.
 39. Butler MG, Brunshwig A, Millen LK, Hagerman RJ. Standards for selected Anthropometric Measurements in Males With the Fragile X Syndrome. *Am Acad Pediatr* 1992;89;1059-1062.
 40. Lyen KR, Lam SL, Lun KC, Fong KP. Towards of the optimal growth charts. Dumex; 1988.

Lampiran 1 : Uji statistik

Jenis kelamin

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Laki-laki | 15 | 68,2 | 68,2 | 68,2 |
| | Wanita | 7 | 31,8 | 31,8 | 100,0 |
| | Total | 22 | 100,0 | 100,0 | |

Descriptive Statistics

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|--------------------|----|---------|---------|-------|----------------|
| Umur (th) | 22 | 8 | 38 | 23,68 | 8,604 |
| Valid N (listwise) | 22 | | | | |

Diagnosis

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-----------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Kromosom normal | 11 | 50,0 | 50,0 | 50,0 |
| | Fragile-X | 10 | 45,5 | 45,5 | 95,5 |
| | RM, 45X, 46XX | 1 | 4,5 | 4,5 | 100,0 |
| | Total | 22 | 100,0 | 100,0 | |

Descriptive Statistics

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|--------------------|----|---------|---------|-------|----------------|
| IQ pasien | 20 | 37 | 57 | 43,10 | 4,077 |
| Valid N (listwise) | 20 | | | | |

Descriptives

| | Statistic | Std. Error |
|----------------------------------|-----------|------------|
| IQ pasien Mean | 43,10 | ,912 |
| 95% Confidence Interval for Mean | 41,19 | |
| Lower Bound | 45,01 | |
| Upper Bound | | |
| 5% Trimmed Mean | 42,67 | |
| Median | 41,50 | |
| Variance | 16,621 | |
| Std. Deviation | 4,077 | |
| Minimum | 37 | |
| Maximum | 57 | |
| Range | 20 | |
| Interquartile Range | 4 | |
| Skewness | 2,198 | ,512 |
| Kurtosis | 6,822 | ,992 |

Derajat RM

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Sedang | 19 | 86,4 | 95,0 | 95,0 |
| | Ringan | 1 | 4,5 | 5,0 | 100,0 |
| | Total | 20 | 90,9 | 100,0 | |
| Missing | System | 2 | 9,1 | | |
| Total | | 22 | 100,0 | | |

Descriptive Statistics

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|----------------------|----|---------|---------|---------|----------------|
| Tinggi Badan (cm) | 22 | 124 | 170 | 153,52 | 11,367 |
| Berat badan (Kg) | 22 | 22 | 78 | 46,36 | 12,923 |
| Lebar Telinga (Cm) | 22 | 2,00 | 4,50 | 3,1500 | ,69334 |
| Panjang Telinga (Cm) | 22 | 5,00 | 7,50 | 6,1545 | ,71028 |
| lingkar kepala (Cm) | 22 | 44,00 | 58,00 | 52,9545 | 3,89110 |
| OCD (Cm) | 22 | 7,50 | 12,00 | 9,5545 | ,93387 |
| ICD (Cm) | 22 | 2,00 | 4,20 | 3,1045 | ,61681 |
| IPD (Cm) | 21 | 3,50 | 7,00 | 6,0857 | ,74785 |
| Lebar Tangan (Cm) | 22 | 5,50 | 16,00 | 9,4909 | 2,36943 |
| Panjang Tangan (Cm) | 22 | 7,50 | 18,50 | 16,3000 | 2,25895 |
| Panjang kaki (Cm) | 22 | 17,00 | 32,00 | 22,2500 | 3,27963 |
| Lebar Kaki (Cm) | 22 | 7,50 | 15,00 | 9,8409 | 1,67151 |
| Volume Testis | 16 | 15,00 | 25,00 | 21,8750 | 4,42531 |
| Panjang Penis (Cm) | 17 | 4,50 | 15,00 | 7,7235 | 3,00926 |
| Valid N (listwise) | 16 | | | | |

Descriptives

| | | Statistic | Std. Error |
|-----------|----------------------------------|--|------------|
| IQ pasien | Mean | 43.10 | .912 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 41.19 Upper Bound 45.01 | |
| | 5% Trimmed Mean | 42.67 | |
| | Median | 41.50 | |
| | Variance | 16.621 | |
| | Std. Deviation | 4.077 | |
| | Minimum | 37 | |
| | Maximum | 57 | |
| | Range | 20 | |
| | Interquartile Range | 4 | |
| | Skewness | 2.198 | .512 |
| | Kurtosis | 6.822 | .992 |

Derajat RM

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Sedang | 19 | 86.4 | 95.0 | 95.0 |
| | Ringan | 1 | 4.5 | 5.0 | 100.0 |
| | Total | 20 | 90.9 | 100.0 | |
| Missing | System | 2 | 9.1 | | |
| Total | | 22 | 100.0 | | |

Lampiran 2 : Master tabel

| No | Kariotip | Umur (th) | Jenis Kelamin | IQ | TB | BB |
|----|--------------------|--------------|---------------|----|-----|----|
| 1 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 156 | 41 |
| 2 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 158 | 41 |
| 3 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 148 | 40 |
| 4 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 35 | Laki-Laki | 41 | 170 | 50 |
| 5 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 155 | 74 |
| 6 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 38 | Laki-Laki | 43 | 150 | 46 |
| 7 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 34 | Laki-Laki | 41 | 151 | 50 |
| 8 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 28 | Laki-Laki | 41 | 165 | 78 |
| 9 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 20 | Laki-Laki | 41 | 153 | 50 |
| 10 | 47,XY,+21** | 20 | Laki-Laki | 43 | 152 | 49 |
| 11 | 46,XX | 8 | Perempuan | 48 | 124 | 22 |
| 12 | 46,XY | 26 | Laki-Laki | 43 | 167 | 45 |
| 13 | 46,XY | 18 | Laki-Laki | 57 | 143 | 30 |
| 14 | 46,XY | 19 | Laki-Laki | - | 148 | 35 |
| 15 | 46,XY | 13 | Laki-Laki | - | 147 | 36 |
| 16 | 46,XY | 15 | Laki-Laki | 45 | 162 | 53 |
| 17 | 46,XY | 31 | Laki-Laki | 42 | 170 | 58 |
| 18 | 46,XX | 19 | Perempuan | 43 | 154 | 46 |
| 19 | 45X,46XX | 23 | Perempuan | 41 | 139 | 50 |
| 20 | 46,XY | 18 | Laki-Laki | 37 | 169 | 54 |
| 21 | 46,XX | 15 | Perempuan | 46 | 140 | 32 |
| 22 | 46,XX | 13 | Perempuan | 46 | 157 | 40 |

| No | Kariotip | Lebar Telinga (Cm) | Panjang telinga (Cm) | Lingkar kepala (Cm) | OCD (Cm) | ICD (Cm) | IPD (Cm) |
|----|--------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 4 | 7.5 | 53 | 9. | 3.2 | 6.2 |
| 2 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 3.5 | 7.2 | 53 | 10 | 4 | 6.5 |
| 3 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 3.5 | 6.5 | 54.5 | 7.5 | 4 | 6 |
| 4 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 2 | 7 | 57 | 10.5 | 2 | 7 |
| 5 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 2 | 5.5 | 58 | 9.5 | 2.5 | 7 |
| 6 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 3 | 7 | 55 | 10 | 2 | 6.5 |
| 7 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 3.9 | 6.2 | 55.5 | 7.9 | 3 | 6 |
| 8 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 4.5 | 7 | 56 | 10 | 3.5 | 6.5 |
| 9 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 3.5 | 6.9 | 52 | 9.6 | 3.4 | 6 |
| 10 | 47,XY,+21** | 2.7 | 5.8 | 54 | 9.4 | 3.8 | 6.4 |
| 11 | 46,XX | 4.2 | 5.5 | 45 | 9.6 | 2.8 | 5.2 |
| 12 | 46,XY | 3 | 6 | 58 | 10 | 3 | 7 |
| 13 | 46,XY | 3 | 5 | 48 | 9 | 3 | 5.5 |
| 14 | 46,XY | 3 | 6 | 53 | 10 | 4.2 | . |
| 15 | 46,XY | 3.5 | 5.5 | 50.5 | 9 | 3 | 6 |
| 16 | 46,XY | 3.5 | 6 | 52 | 9.5 | 3.5 | 6.5 |
| 17 | 46,XY | 3.5 | 6 | 57 | 12 | 2 | 3.5 |
| 18 | 46,XX | 2.5 | 6.5 | 53.5 | 9.7 | 3 | 6 |
| 19 | 45X,46XX | 3 | 6 | 52 | 8.5 | 3 | 6 |
| 20 | 46,XY | 3 | 5.5 | 56 | 10.5 | 3.4 | 6 |
| 21 | 46,XX | 2 | 5 | 44 | 9 | 3 | 6 |
| 22 | 46,XX | 2.5 | 5.8 | 48 | 10 | 3 | 6 |

| No | Kariotip | Lebar tangan (Cm) | Panjang tangan (Cm) | Panjang kaki (Cm) | Lebar kaki (Cm) | Volume testis (Cm3) | Panjang penis (Cm) |
|----|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| 1 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 9 | 17.2 | 23 | 10 | 25 | 7 |
| 2 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 10 | 16.5 | 21 | 10 | 25 | 7.5 |
| 3 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 9 | 16 | 22 | 10 | 25 | 15 |
| 4 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 10 | 17.5 | 24 | 9 | 25 | 9 |
| 5 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 11 | 15.5 | 21 | 11 | 25 | 5 |
| 6 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 11 | 15 | 26 | 10 | 25 | 8.5 |
| 7 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 8.5 | 17 | 22 | 7.5 | 25 | 7 |
| 8 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 9 | 17.3 | 25 | 10 | 25 | 6.8 |
| 9 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 7.7 | 17.5 | 22 | 9 | 25 | 6.8 |
| 10 | 47, XY,+21** | 16 | 17 | 32 | 9.8 | 25 | 7 |
| 11 | 46,XX | 5.5 | 7.5 | 26 | 9 | . | . |
| 12 | 46,XY | 8 | 18.5 | 17 | 10 | 15 | 7 |
| 13 | 46,XY | 8 | 17 | 23 | 9 | 15 | 4.5 |
| 14 | 46,XY | 6.6 | 16.1 | 20.5 | 15 | 25 | 6.8 |
| 15 | 46,XY | 8 | 17.5 | 20 | 10 | 20 | 15 |
| 16 | 46,XY | 8.5 | 18 | 23 | 9 | 15 | 7 |
| 17 | 46,XY | 10 | 17 | 19 | 10 | 20 | 7 |
| 18 | 46,XX | 10 | 18 | 18 | 7.5 | . | . |
| 19 | 45X,46XX | 8 | 16 | 20 | 11 | . | . |
| 20 | 46,XY | 10 | 13.5 | 25 | 13 | 25 | 7 |
| 21 | 46,XX | 15 | 17 | 20 | 8.7 | 15 | 5 |
| 22 | 46,XX | 10 | 16 | 20 | 8 | 25 | 8 |

Lampiran 3 : Percentile Sampel penelitian

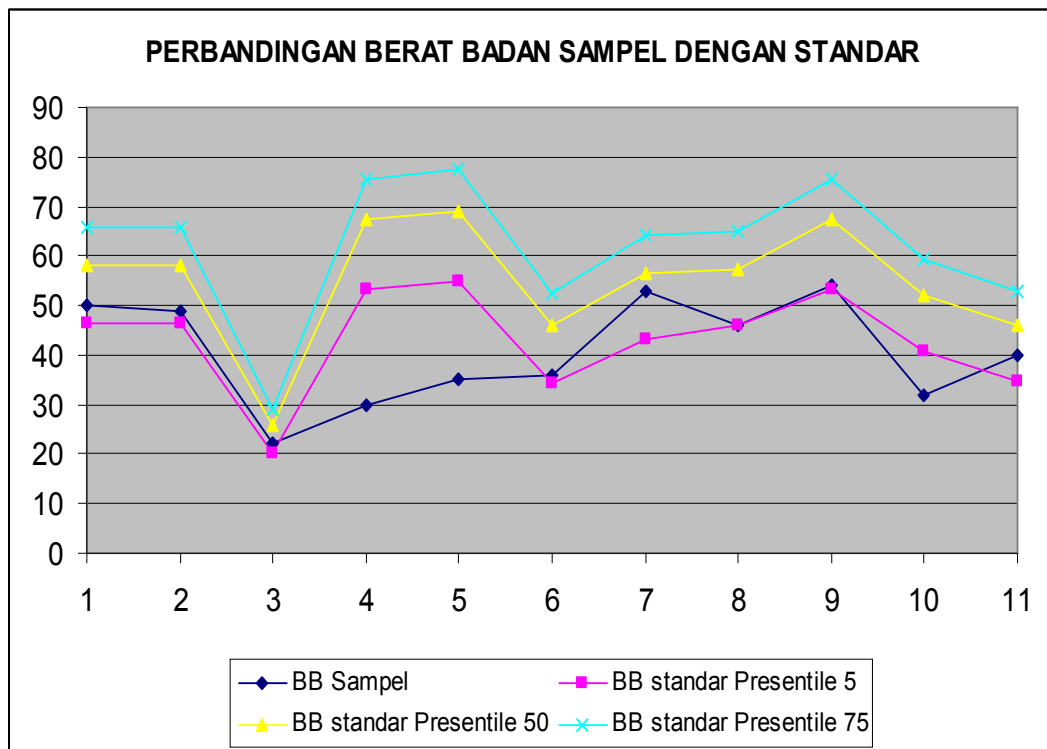
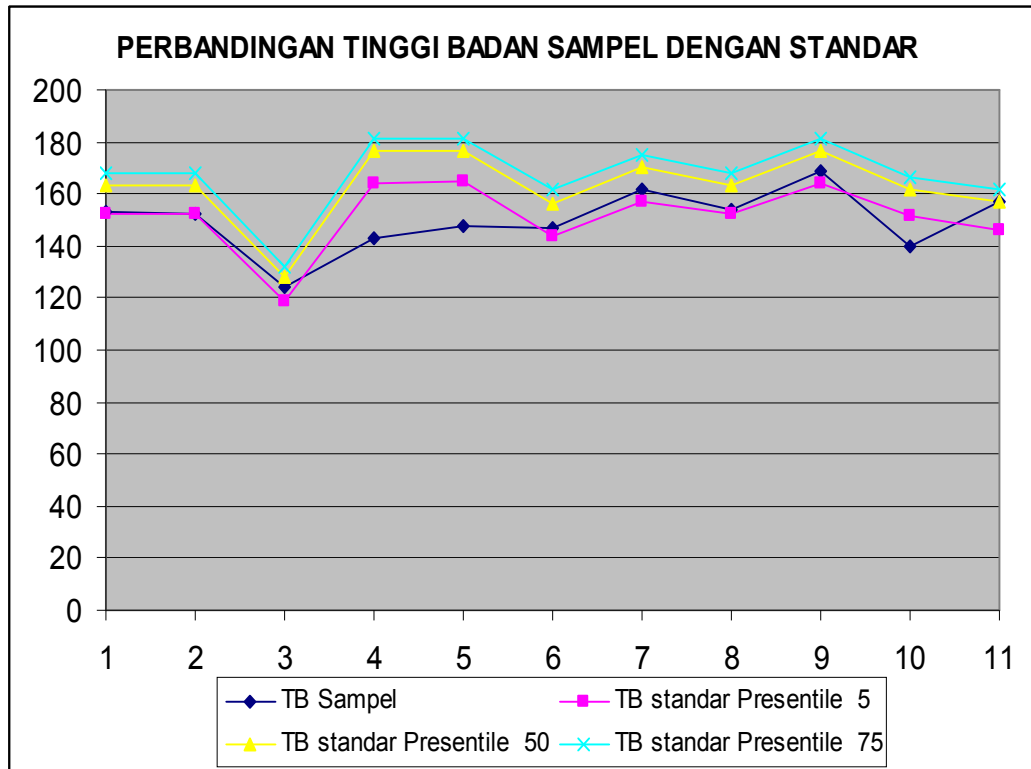
| | Percentile | Lebar Tangan (Cm) | Panjang Tangan (Cm) | Panjang kaki (Cm) | Lebar Kaki (Cm) | Volume Testis | Panjang Penis (Cm) |
|-------------|------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------|---------------|--------------------|
| N | Valid | 22 | 22 | 22 | 22 | 16 | 17 |
| Percentiles | 10 | 6.93 | 13.95 | 18.3 | 7.65 | 15 | 4.9 |
| | 20 | 8 | 15.8 | 20 | 8.88 | 15 | 5 |
| | 25 | 8 | 16 | 20 | 9 | 16.25 | 5.9 |
| | 30 | 8 | 16 | 20 | 9 | 20 | 6.88 |
| | 40 | 8.6 | 16.6 | 21 | 9.16 | 24 | 7 |
| | 50 | 9 | 17 | 22 | 10 | 25 | 7 |
| | 60 | 10 | 17 | 22.8 | 10 | 25 | 7 |
| | 70 | 10 | 17.32 | 23.1 | 10 | 25 | 7.8 |
| | 75 | 10 | 17.5 | 24.25 | 10 | 25 | 8.25 |
| | 80 | 10.4 | 17.5 | 25 | 10.4 | 25 | 8.7 |
| | 90 | 13.8 | 18 | 26 | 12.4 | 25 | 15 |
| | 100 | 16 | 18.5 | 32 | 15 | 25 | 15 |

| | | IQ pasien | Tinggi Badan (cm) | Berat badan (Kg) | Lebar Telinga (Cm) | Panjang Telinga (Cm) | Lingkar kepala (Cm) | OCD (Cm) | ICD (Cm) | IPD (Cm) |
|-------------|---------|-----------|-------------------|------------------|--------------------|----------------------|---------------------|----------|----------|----------|
| N | Valid | 20 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 21 |
| | Missing | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Percentiles | 10 | 41 | 139.3 | 30.6 | 2 | 5.15 | 45.9 | 8.08 | 2 | 5.26 |
| | 20 | 41 | 145.4 | 35.6 | 2.5 | 5.5 | 49.5 | 9 | 2.68 | 6 |
| | 25 | 41 | 147.75 | 39 | 2.65 | 5.5 | 51.625 | 9 | 2.95 | 6 |
| | 30 | 41 | 148 | 40 | 2.97 | 5.77 | 52 | 9 | 3 | 6 |
| | 40 | 41 | 151.2 | 41.8 | 3 | 6 | 53 | 9.5 | 3 | 6 |
| | 50 | 41.5 | 153.5 | 46 | 3 | 6 | 53.25 | 9.6 | 3 | 6 |
| | 60 | 43 | 155.8 | 49.8 | 3.5 | 6.16 | 54.4 | 9.94 | 3.16 | 6.24 |
| | 70 | 43 | 158.4 | 50 | 3.5 | 6.54 | 55.55 | 10 | 3.41 | 6.5 |
| | 75 | 44.5 | 162.75 | 50.75 | 3.5 | 6.925 | 56 | 10 | 3.5 | 6.5 |
| | 80 | 45.8 | 165.8 | 53.4 | 3.66 | 7 | 56.4 | 10 | 3.62 | 6.5 |
| | 90 | 47.8 | 169.7 | 69.2 | 4.14 | 7.14 | 57.7 | 10.5 | 4 | 7 |
| | 100 | 57.00 | 170 | 78 | 4.5000 | 7.5000 | 58 | 12 | 4.2 | 7 |

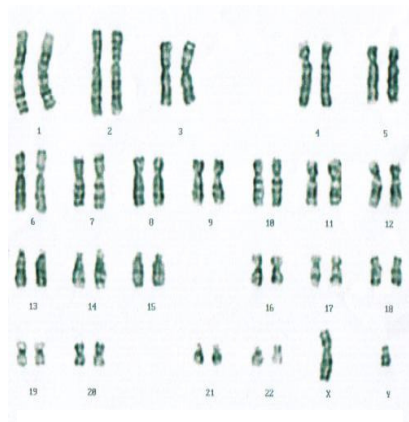
**Lampiran 4 : Percentile TB (Tinggi Badan) dan BB (Berat Badan)
sampel penelitian**

| No | Kariotip | Umur | Jenis Kelamin | IQ | TB | TB | BB | BMI | Keterangan |
|----|--------------------|------|---------------|----|--------|------|------|-----------|----------------------|
| | | (th) | | | (M2) | (M) | (Kg) | | |
| 1 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 2.4336 | 1.56 | 41 | 16.847469 | Underweight |
| 2 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 2.4964 | 1.58 | 41 | 16.42365 | Severely underweight |
| 3 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 2.1904 | 1.48 | 40 | 18.261505 | Underweight |
| 4 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 35 | Laki-Laki | 41 | 2.89 | 1.7 | 50 | 17.301038 | Underweight |
| 5 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 32 | Laki-Laki | 41 | 2.4025 | 1.55 | 74 | 30.801249 | Obese Class I |
| 6 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 38 | Laki-Laki | 43 | 2.25 | 1.5 | 46 | 20.444444 | Normal |
| 7 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 34 | Laki-Laki | 41 | 2.2801 | 1.51 | 50 | 21.928863 | Normal |
| 8 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 28 | Laki-Laki | 41 | 2.7225 | 1.65 | 78 | 28.650138 | Overweight |
| 12 | 46,XY | 26 | Laki-Laki | 43 | 2.7889 | 1.67 | 45 | 16.135394 | Underweight |
| 17 | 46,XY | 31 | Laki-Laki | 42 | 2.89 | 1.7 | 58 | 20.069204 | Normal |
| 19 | 45X,46XX | 23 | Perempuan | 41 | 1.9321 | 1.39 | 50 | 25.878578 | Overweight |

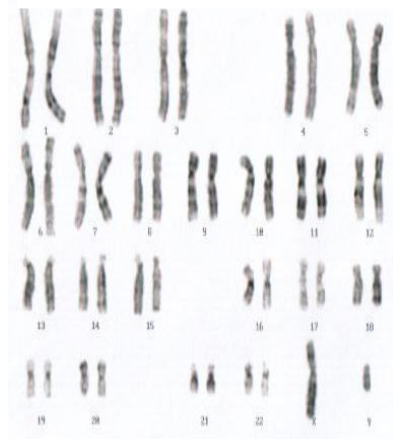
| No | Kariotip | Umur (th) | Jenis Kelamin | TB (cm) | BB (kg) | TB Standar Presentile 5 | BB Standar Presentile 5 | TB Standar Presentile 50 | BB Standar Presentile 50 | TB Standar Presentile 75 | BB Standar Presentile 75 |
|----|--------------------|-----------|---------------|---------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9 | 46,Y,fra(X)(q27.3) | 20 | Perempuan | 153 | 50 | 152.6507 | 46.28963 | 163.3383 | 58.21897 | 167.6987 | 65.85238 |
| 10 | 47,XY,+21* | 20 | Perempuan | 152 | 49 | 152.6507 | 46.28963 | 163.3383 | 58.21897 | 167.6987 | 65.85238 |
| 11 | 46,XX | 8 | Perempuan | 124 | 22 | 118.5443 | 20.14535 | 127.8263 | 25.75702 | 131.8567 | 29.17046 |
| 13 | 46,XY | 18 | Laki | 143 | 30 | 164.2424 | 53.2274 | 176.185 | 67.28993 | 180.9889 | 75.57503 |
| 14 | 46,XY | 19 | Laki | 148 | 35 | 164.7915 | 54.80066 | 176.6179 | 69.19467 | 181.4147 | 77.5858 |
| 15 | 46,XY | 13 | Laki | 147 | 36 | 143.5608 | 34.22353 | 156.4099 | 45.81336 | 161.7364 | 52.65558 |
| 16 | 46,XY | 15 | Laki | 162 | 53 | 156.6566 | 43.01506 | 170.1393 | 56.49096 | 175.3105 | 64.19328 |
| 18 | 46,XX | 19 | Perempuan | 154 | 46 | 152.5798 | 45.97009 | 163.259 | 57.35176 | 167.6211 | 64.77838 |
| 20 | 46,XY | 18 | Laki-Laki | 169 | 54 | 164.2424 | 53.2274 | 176.185 | 67.28993 | 180.9889 | 75.57503 |
| 21 | 46,XX | 15 | Perempuan | 140 | 32 | 151.2611 | 40.76839 | 161.898 | 52.13568 | 166.2812 | 59.44404 |
| 22 | 46,XX | 13 | Perempuan | 157 | 40 | 145.8894 | 34.60715 | 157.3437 | 45.98369 | 161.9818 | 52.99745 |



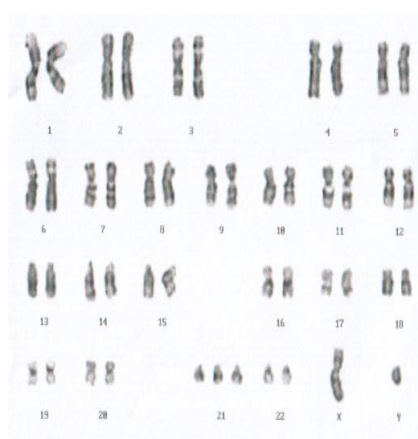
| Category | BMI range - kg/m² | BMI Prime | Mass (weight) of a 1.8 metres (5 ft 11 in) person with this BMI |
|-------------------------|---|----------------------|--|
| Severely underweight | less than 16.5 | less than 0.66 | under 53.5 kilograms (8.42 st; 118 lb) |
| Underweight | from 16.5 to 18.5 | from 0.66 to 0.74 | between 53.5 and 60 kilograms (8.42 and 9.45 st; 118 and 132 lb) |
| Normal | from 18.5 to 25 | from 0.74 to 1.0 | between 60 and 81 kilograms (9.4 and 13 st; 130 and 180 lb) |
| Overweight | from 25 to 30 | from 1.0 to 1.2 | between 81 and 97 kilograms (12.8 and 15.3 st; 180 and 210 lb) |
| Obese Class I | from 30 to 35 | from 1.2 to 1.4 | between 97 and 113 kilograms (15.3 and 17.8 st; 210 and 250 lb) |
| Obese Class II | from 35 to 40 | from 1.4 to 1.6 | between 113 and 130 kilograms (17.8 and 20.5 st; 250 and 290 lb) |
| Obese Class III | over 40 | over 1.6 | over 130 kilograms (20 st; 290 lb) |

Lampiran 5 : Contoh kariotip dan foto sampel penelitian

46,XY



46,XY



47,XY,+21



Lampiran 6 : Contoh Orkidometer Prader dan gambar makroorkidism

