

**KARAKTERISTIK DISMORFOLOGI DAN ANALISIS KELAINAN
KROMOSOM PADA SISWA RETARDASI MENTAL
DI SLB C/C1 WIDYA BHAKTI SEMARANG**



LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh
Program Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh:

**FITRINILLA ALRESNA
G2A 005 077**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing, laporan akhir penelitian dari:

Nama : Fitrinilla Alresna
Nomor Induk Mahasiswa : G2A 005 077
Tingkat : Program Pendidikan Sarjana
Fakultas : Kedokteran
Universitas : Diponegoro
Judul : Karakteristik Dismorfologi dan Analisis Kelainan
Kromosom pada Siswa Retardasi Mental di SLB C/C1
Widya Bhakti Semarang
Bagian : Genetika
Pembimbing : dr. Farmaditya EP Mundhofir, M.Si.Med

Laporan akhir penelitian ini telah dipertahankan dihadapan penguji pada tanggal 24 Agustus 2009 dan telah direvisi sesuai dengan yang diusulkan.

Semarang, Agustus 2009

Ketua Penguji,

Dosen Pembimbing,

(dr. A. Zulfa Juniarto, M.Si.Med, Sp.And) (dr. Farmaditya EP Mundhofir, M.Si.Med)

NIP : 132 163 896

NIP : 198104252008121001

DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Daftar Isi.....	iii
Abstrak.....	iv
Abstract.....	v
BAB 1 Pendahuluan.....	1
BAB 2 Tinjauan Pustaka.....	4
BAB 3 Metode penelitian.....	27
BAB 4 Hasil.....	32
BAB 5 Pembahasan.....	47
BAB 6 Kesimpulan.....	54
Daftar pustaka.....	vi
Lampiran.....	vii

Karakteristik Dismorfologi dan Analisis Kelainan Kromosom pada Siswa

Retardasi Mental di SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang

Fitrinilla Alresna¹, Farmaditya EP Mundhofir²

ABSTRAK

Kelainan kromosom menjadi perhatian publik dan ilmuwan saat ini. Kelainan kromosom yang *balanced* biasanya tidak memiliki efek terhadap fenotip sehingga tidak muncul tampilan dismorfik pada siswa, namun kelainan kromosom autosom yang *unbalanced* dapat menyebabkan kongenital malformasi multiple, dan kebanyakan berhubungan dengan retardasi mental.

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional. Subjek penelitian adalah siswa dengan retardasi mental yang bersekolah di SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009.

Dari 75 subjek penelitian, 40 siswa laki-laki dan 35 siswa perempuan, yang dilakukan pemeriksaan, hasil karyotyping yang didapatkan berupa 29 siswa (38,7%) 46, XX; 31 siswa (41,3%) 46, XY; 5 siswa (6,7%) 47, XX, +21; 8 siswa 47, XY, +21; 2 siswa (2,7%) dengan kelainan kromosom struktural 46, XY, add (9p), dan 46, XX, del (18) (q21.3→qter).

Pemeriksaan fisik dilakukan secara lengkap. Dari pemeriksaan dismorfologi, ditemukan banyak sekali variasi tampilan dismorfik pada masing-masing siswa. Namun terdapat pola khas tampilan fisik dismorfik pada siswa-siswa yang memiliki kelainan kromosom yang sama.

Tingkat intelektual masing-masing siswa pun berbeda-beda. Berdasarkan klasifikasi AAMR maka terdapat 2 siswa (2,7%) rata-rata bawah (IQ 80-89); 8 siswa (10,7%) pada perbatasan (IQ 70-79); 35 siswa (46,7%) retardasi mental ringan (IQ 50-70); 29 siswa (38,7%) retardasi mental sedang (IQ 35-50); dan 1 siswa (1,3%) retardasi mental berat (IQ 20-35).

Pemeriksaan kromosom memang tidak dapat menjelaskan seluruh kelainan genetik penyebab retardasi mental, sehingga pemeriksaan lain tingkat gen sangat dianjurkan. Pemeriksaan fisik dismorfik dapat dijadikan sebagai *screening* awal untuk mengindikasikan terdapatnya kelainan genetik pada siswa dengan retardasi mental.

Kata kunci : analisis kromosom, karakteristik dismorfologi, retardasi mental

- (1) Mahasiswa kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- (2) Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dysmorphology Characteristic and Chromosome Analysis in Mentally Retarded

Student at Widya Bhakti Semarang Special School

Fitrinilla Alresna ¹, Farmaditya EP Mundhofir ²

ABSTRACT

Chromosome disorders become big attention of public and scientist. Balanced chromosome disorders usually does not have any effect to the phenotype, thus no dysmorphic features appear in the patient. However, unbalanced chromosome disorders can cause multiple congenital malformation, and most of it related with mental retardation.

This research was observational descriptive research. Subject were mentally retarded students in Widya Bhakti Semarang Special School 2009.

From 75 subjects, 40 subjects are males and 35 subjects are female, we identified that 29 subjects (38,7%) 46, XX; 31 subjects (41,3%) 46, XY; 5 subjects (6,7%) 47, XX, +21; 8 subjects 47, XY, +21; 2 subjects (2,7%) with structural chromosome diorders, 46, XY, add (9p), dan 46, XX, del (18) (q21.3→qter).

Thorough physical examinations were conducted in all subjects. From dysmorphology examinations, many variations of dysmorphic features were found in each patient. Nevertheless, there is a spesific clinical pattern of dysmorphic features in subjects who have similar chromosome disorders.

The intellectual level from each patient is quitey different among other. Based on AAMR, there are that 8 subjects (10,7%) in borderline IQ (70-79); 2 subjects (2,7%) are low average IQ (80-89); 35 subjects (46,7%) are mild mental retardation (IQ 50-70); 29 subjects (38,7%) are moderate mental retardation (IQ 35-50); and 1 patient (1,3%) with severe mental retardation (IQ 20-35).

Chromosome examination may not explain all genetic causes of mental retardation, so that the gene analysis highly recommended in these cases. Beside that, physical examination can use as an early screening to indicate the chromosome disorders in patient with mental retardation.

Keywords : chromosome analysis, dysmorphology characteristic, mental retardation

(1) Undergraduate student, Faculty of Medicine Diponegoro University

(2) Histology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kelainan kromosom merupakan salah satu masalah yang menjadi perhatian publik dan para ilmuwan pada saat ini. Kelainan kromosom yang diderita dapat berupa kelainan jumlah atau kelainan struktur kromosom. Kelainan jumlah dapat berupa hilang atau bertambahnya satu kromosom. Misalnya monosomi, trisomi, triploidi. Sedangkan kelainan struktur dapat terjadi dikarenakan delesi, duplikasi, translokasi, inversi, ring. Selain kelainan struktur dan jumlah, keadaan mosaik juga merupakan salah satu jenis kelainan kromosom.^{1,2} Kelainan kromosom ini dapat diturunkan dari orang tua ataupun terjadi secara *de novo* dan berkontribusi besar terhadap terjadinya cacat lahir pada bayi.^{3,4}

Kelainan kromosom yang seimbang biasanya tidak memiliki efek terhadap fenotip sehingga tidak muncul tampilan dismorfik pada siswa, namun pada kelainan kromosom autosom yang tidak seimbang dapat menyebabkan kongenital malformasi (dismorfik) yang multiple, dan kebanyakan berhubungan dengan retardasi mental.^{5,6} Tampilan dismorfik yang muncul tersebut merupakan kelainan yang disebabkan karena embriogenesis yang abnormal.⁶ Terdapat banyak sekali penyebab dari tampilan dismorfik yang sudah diketahui, walaupun dikemukakan bahwa hampir 50% dari semua kasus tidak memiliki penjelasan yang jelas untuk ditegakkan.¹

Untuk prevalensi retardasi mental pada populasi secara umum adalah sekitar 2-3%, dan hampir semua kelainan kromosom autosom yang unbalanced berhubungan dengan retardasi mental.⁷ Definisi AAMR untuk retardasi mental adalah ketidakmampuan yang

dikarakteristikan dengan keterbatasan signifikan baik dalam fungsi intelektual dan perilaku penyesuaian diri yang diekspresikan dalam konseptual diri, sosial, dan kemampuan beradaptasi, dengan onset sebelum 18 tahun.⁸ Dari berbagai macam penyebab retardasi mental, analisis kromosom rutin menunjukkan bahwa kelainan kromosom berkontribusi sebesar 40% terhadap terjadinya retardasi mental berat (IQ<55) dan 10-20% terhadap terjadinya retardasi mental ringan.⁹

Untuk itu, mendiagnosis sindrom pada anak yang memiliki tampilan dismorfik, yang sering dijumpai pula dengan perkembangan kognitif dan motorik yang terhambat sangatlah penting.¹⁰⁻¹² Hal tersebut nantinya akan berpengaruh terhadap manajemen dari siswa, membantu untuk mengidentifikasi pilihan treatment yang tepat, membantu dalam konseling genetik, termasuk didalamnya memperkirakan kemungkinan risiko keturunan selanjutnya akan menderita cacat genetik, serta bagaimana pencegahannya, dan menentukan cara yang tepat untuk melakukan prenatal diagnosis jika diduga memiliki kelainan kromosom, karena pada bayi yang lahir hidup, kelainan kromosom terjadi pada 9 per 1000 kelahiran.^{6,10}

Berdasarkan pemaparan diatas, peneliti tertarik untuk meneliti tentang dismorfologi siswa dengan kelainan kromosom pada siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang.

1.2 Masalah

1. Bagaimana kelainan kromosom yang terdapat pada siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang?
2. Bagaimana dismorfologi yang terdapat pada siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang?

1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui jenis kelainan kromosom pada siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang
2. Untuk mengetahui dismorfologi yang terdapat pada siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang.
3. Untuk membuktikan bahwa terdapat keterkaitan antara dismorfologi dengan kelainan kromosom yang diderita oleh siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang.

1.4 Manfaat

1. Untuk memberikan informasi tentang tampilan dismorfik, kelainan kromosom, serta hubungan/kesesuaian tampilan dismorfik dengan kelainan kromosom yang diderita oleh siswa retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang.
2. Meningkatkan kepedulian pada pelayanan kesehatan terhadap keterlibatan faktor genetik sebagai penyebab retardasi mental.
3. Menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

BAB 2

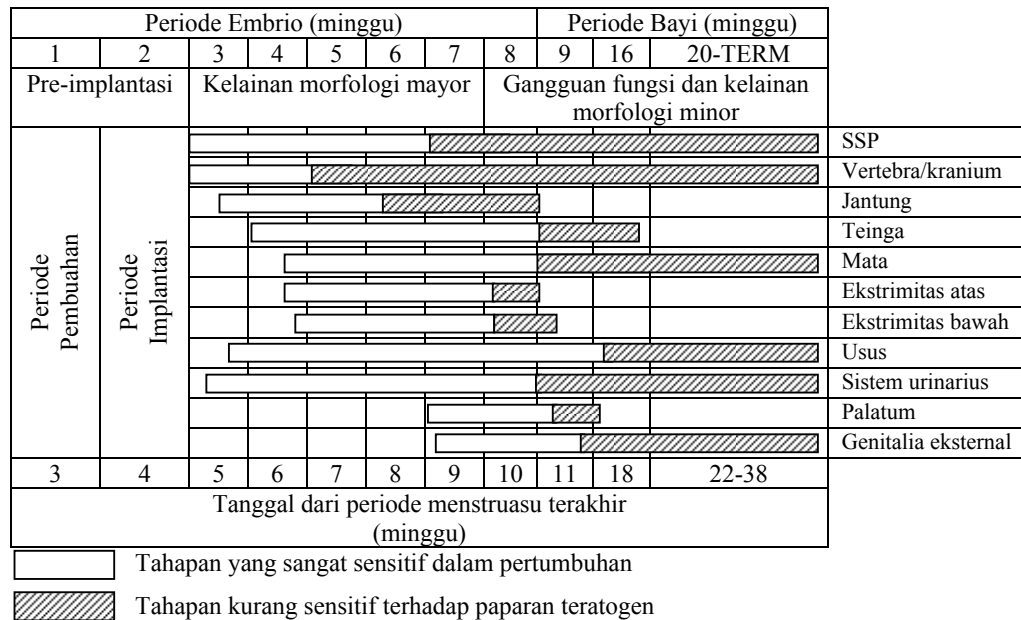
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DISMORFOLOGI

2.1.1 Pengertian

Dismorfologi adalah ilmu yang mempelajari tentang malformasi yang timbul karena proses embriogenesis yang abnormal. ⁶ Kelainan dismorfik ini sering dihubungkan dengan anomali kongenital dan cacat lahir (*birth defects*). Istilah ini sering digunakan untuk menggambarkan segala macam kelainan struktural yang dapat terjadi pada embrio, fetus, atau bayi yang baru lahir. ¹

Periode Kritis Terjadinya Cacat Lahir Pada Pertumbuhan Manusia



Gambar 1. Periode kritis untuk terjadinya cacat lahir pada pertumbuhan manusia. ¹³

Dari gambar diatas dapat dilihat bahwa sistem yang paling sensitif terhadap terjadinya cacat lahir diawal pertumbuhan embrio adalah susunan saraf pusat dan vertebra serta cranium.

^aDiadaptasi dari Langman's Medical Embriyology

2.1.2 Klasifikasi anomali kongenital

A. Defek sistem tunggal

Merupakan defek yang mengenai satu sistem organ saja atau regio lokal dari tubuh, diantaranya adalah malformasi, disrupsi, deformasi, dan dysplasia.

Masing-masing defek ini sering juga menjadi komponen dari sindrom multiple malformasi.^{1,6}

B. Sindrom multiple malformasi

Saat beberapa anomali kongenital terjadi bersamaan secara berulang dalam pola yang tetap dikarenakan penyebab defek tunggal yang mendasarinya. Secara literatur istilah ini berarti “berjalan bersamaan”.

1) *Sequence*

Istilah ini menunjukkan serangkaian kejadian setelah terjadi kelainan tunggal yang mengawalinya, yang mungkin dapat sebuah malformasi, deformasi, atau disrupsi. Sebagai contoh adalah Potter sequence yang diklasifikasikan sebagai sequence malformasi adalah karena diawali dari agenesis renal, yang berkembang menjadi oligohidroamnion dan deformasi sekunder serta hipoplasia pulmonair.⁶

2) Assosiasi

Malformasi tertentu berkecenderungan untuk terjadi bersama-sama lebih sering dibandingkan malformasi tersebut muncul secara sendiri, bersifat non random, dan tak dapat dijelaskan oleh defek sequence atau sindrom. Vater association terdiri atas anomali tulang belakang, atresia anus, fistula tracheo-esophageal, dan defek radial adalah sebagai contoh dari assosiasi.^{1,6}

3) Kompleks

Abnormalitas yang terjadi dalam struktur yang berdekatan atau berhubungan dari defek yang mempengaruhi bagian khusus tertentu dari perkembangan embrio. Etiologi yang mendasarinya dapat menggambarkan terjadinya kelainan vaskular.^{1,14}

2.1.3 Pendekatan dismorfologi

Penting untuk kepentingan mencari penyebab atau etiologi, untuk kepentingan treatment, mencegah komplikasi dan recurrence risk, serta penampilan jangka panjang.⁶

A. Analisis⁶

1) Riwayat : pedigree, kehamilan, proses kelahiran, problem-problem perinatal, pertumbuhan dan perkembangan.

- 2) Pemeriksaan fisik : pengukuran anomali kongenital mayor dan minor, dan fotograf.
 - 3) Pemeriksaan tambahan : laboratorium, radiologi, konsultasi.
- B. Sintesis⁶
- 1) Penemuan penting
 - 2) Pengenalan pola
 - 3) Membandingkan dengan kasus lain, pengalaman pribadi, literatur, databases, dan konsultasi dengan ahli.
- C. Konfirmasi⁶
- 1) Laboratorium : pemeriksaan kromosom, DNA, studi metabolik, radiologi.
 - 2) Clinical course : retardasi mental tampak dengan jelas.
 - 3) Keluarga lain yang terserang.
- D. Intervensi
- E. Follow up

2.2 KELAINAN KROMOSOM

Secara garis besar, kelainan kromosom dapat dibedakan menjadi dua, kelainan numerik dan kelainan struktural.^{1,3}

2.2.1 Kelainan kromosom numerikal

Yaitu hilangnya atau bertambahnya satu kromosom atau secara keseluruhan. Terjadi karena kesalahan dalam pemisahan kromosom homolog atau non disjunction pada fase meiosis I dan II.^{2,15}

- 1) Monosomi : hilangnya satu kromosom pada sepasang kromosom.
- 2) Trisomi : bertambahnya satu kromosom pada sepasang kromosom.
- 3) Polyploidi : dalam satu sel terdapat banyak kromosom haploid, seperti 69, triploidi, atau 92, tetraploidi.
- 4) Mosaik : adanya dua/lebih macam sel pada individu atau jaringan yang berbeda aturan genetiknya namun tetap diturunkan dari zygote yang sama, jadi memiliki asal genetik yang sama.¹

A. Trisomi 21

Terdapat sebuah salinan ekstra dari kromosom 21 di dalam genom. Secara sitogenetik, terdapat 3 jenis kasus sindrom down yaitu, trisomi, robertsonian translokasi, dan mosaik. Yang paling banyak ditemukan adalah keadaan trisomi (95%), translokasi (4%), dan keadaan mosaik (1%). Terjadinya ekstra kromosom 21 diduga akibat *non-disjunction* pada meiosis. ^{1,2}

B. Trisomi 18 dan trisomi 13

Memiliki prognosis yang buruk, dengan angka kematian bayi yang tinggi pada usia satu hari atau satu minggu setelah kelahiran, sehingga rekurensi sangat jarang dan data sangat sedikit, umur ibu saat hamil diduga juga memiliki peranan terhadap kejadian trisomi ini. Sekitar 10% kasus disebabkan oleh keadaan mosaik, unbalanced rearrangements, terutama translokasi robertsonian pada kasus sindrom Patau. ^{1,2}

2.2.2 Kelainan kromosom struktural

Disebabkan karena kesalahan ketika proses penyatuan yang terjadi pada crossing over pada meiosis I.

- 1) Translokasi (t) : berpindahnya materi kromosom antara kromosom yang satu dengan lainnya. Pertukaran ini biasanya tidak disertai dengan hilangnya DNA sehingga disebut balanced translocation, dimana secara klinis individu tersebut terlihat normal. Namun pada pembawa kromosom translokasi balans akan memberikan keturunan dengan translokasi imbalans/tidak seimbang yang sangat memungkinkan juga disertai hilangnya DNA. Translokasi reciprocal terjadi akibat kerusakan pada minimal 2 kromosom dengan pertukaran pada masing-masing segmen kromosom untuk membentuk kromosom derivative yang baru, dan biasanya jumlah kromosom tetap 46. Translokasi robertsonian adalah tipe khusus dari translokasi rciprokal dimana kerusakan kromosom terjadi pada atau dekat dengan sentromer dari dua kromosom akrosentrik. Sehingga kemudian terjadi fusi antara masing-masing lengan panjang kromosom (centric fusion). Lengan pendek masing-masing kromosom hilang, sehingga jumlah kromosom berkurang menjadi 45. ^{1, 2, 15}

- 2) Delesi (del) : hilangnya bagian dari sebuah kromosom dan berakibat pada mosomi untuk segment kromosom tersebut. Delesi dapat terjadi pada 2 level, delesi kromosom yang luas yang dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop. Sedangkan mikrodelesi yang bersifat submikroskopik dapat diidentifikasi dengan menggunakan pemeriksaan *flourescent in situ hybridization* (FISH) dan pemeriksaan molekuler antara lain menggunakan analisis Multiplex Ligation Dependent-Probe Amplification (MLPA).²
- 3) Insersi : terjadi karena segmen dari salah satu kromosom dimasukkan ke dalam kromosom yang lain.²
- 4) Duplikasi (dup) : adanya dua salinan salah satu segmen kromosom pada satu kromosom.²
- 5) Inversi (inv) : terjadi akibat adanya dua patahan pada satu kromosom yang kemudian patahan tersebut memutar terbalik 180 derajat atau bertukar posisi. Inversi parasentrik bila patahan ini pada salah satu lengan dan tak termasuk sentromernya. Inversi perisentrik bila patahan pada salah satu tepi dari sentromer.^{1,2}
- 6) Isokromosom (i) : terjadinya delesi pada salah satu lengan digantikan oleh duplikasi dari lengan yang lain, sehingga biasanya lengan panjang atau lengan pendek menjadi identik.²

A. Wolf-Hirschhorn dan Cri du Chat syndrome

Delesi pada lengan pendek kromosom 4 dan 5, secara berturut-turut. Namun bagaimanapun juga terdapat perbedaan, terutama pada Wolf-Hirschhorn sindrom, terdapat korelasi yang buruk antara fenotip dengan materi kromosom yang hilang yang ditentukan oleh analisis molekuler.¹

B. Prader Willi syndrome dan Angelman syndrome

Mikrodelesi pada kromosom 15q11-13, dan dengan mikroskop cahaya sering tidak tampak dan memberikan 2 manifestasi klinik yang berbeda walaupun berasal dari lokus yang sama. Kedua sindrom ini disebabkan oleh gen yang imprinted (gen dari lokus yang sama berasal dari salah satu orang tuanya, ibu atau bapaknya memberikan ekspresi yang berbeda). Pada Prader Willi delesi bersifat paternal, dan pada Angelman bersifat maternal.^{1,2}

2.2.3 Kelainan kromosom sex

A. Klinefelter syndrome

Biasanya kariotip menunjukkan adanya penambahan kromosom X. Pada sebagian kasus dapat ditemukan adanya keadaan mosaik (46, XY/47, XXY). Kasus ini dapat pula dijumpai pada laki-laki (48, XXXY atau 49, XXXXY), namun jarang sekali terjadi. ¹

B. Turner syndrome

Merupakan monosomi kromosom X. Terdapat beberapa variasi sindrom Turner ini, sindrom Turner klasik (45, X), mosaik (46, XX/46, X), dan isokromosom X atau delesi sebagian kecil lengan kromosom X. ¹

C. XXX females

Survei menunjukkan bahwa 0,1% dari seluruh perempuan memiliki kariotipe 47, XXX. Kasus ini biasanya terjadi karena kesalahan pada meiosis I. ¹

D. XYY males

Penambahan kromosom Y dapat kebanyakan dikarenakan non-disjunction meiosis II yang bersifat paternal atau post-zygotic event. ¹

E. Fragile X syndrome

Disebut juga dengan sindrom Martin Bell. Penyakit diturunkan mengikuti hukum mendel (X linked). Kasus ini biasanya diderita oleh laki-laki, dan perempuan hanya sebagai pembawa sifat. Secara sitogenetik tampak adanya fragile site pada ujung lengan kromosom X. Carrier wanita secara molekuler pada promoterregion gen *FMR-1* Mempunyai CGG repeat lebih dari 200 disebut mutasi penuh, sedang yang CGG repeat 50-200 disebut premutasi. ²

2.2.4 Kelainan kromosom yang sering terjadi dalam masyarakat

Tabel 1. Insidensi terjadinya abnormalitas kromosom per 10.000 kelahiran.¹

Abnormalitas	Sindrom	Insiden per 10.000 kelahiran
Autosomal		
Trisomi 18	Sindrom Edward	2
Trisomi 13	Sindrom Patau	3
Trisomi 21	Sindrom Down	15
Kromosom sex		
Wanita		
45, X	Sindrom Turner	1-2
47, XXX		10
Pria		
47, XXY	Sindrom Klinefelter	10
47, XYY		10
Susunan kromosom baru lain yang tak seimbang		10
Susunan kromosom baru (seimbang)		10
Total		90

Dari tabel dapat diketahui bahwa insidensi terjadinya sindroma down per 1000 kelahiran paling tinggi insidensinya dibandingkan kelainan lainnya.

^aDiadaptasi dari Emery's Elements of Medical Genetics

2.2.5 Tampilan klinis saat lahir pada pasien dengan kelainan kromosom

A. Down syndrome

Brachisefali, epikantus, lidah yang menonjol keluar, mata sipit seperti bangsa mongol, telinga kecil dan letak rendah, hipotonia, kulit leher berlebih, rahang seperti kera (*simian crease*), jari ke lima hanya dua ruas dan melengkung, *sandal gap*, wajah datar, perawakan pendek, penyakit jantung kongenital (50-70 %), gangguan pendengaran kongenital/didapat, atresia duodenum, penyakit hirschsprung, strabismus, dan gangguan jantung.^{1,2,6}

B. Trisomi 13

Holoprosensefali, hipertelorisme, aplasia kulit, mikrosefali, *microphthalmia*, celah bibir +/- palatum, pada anggota gerak terdapat kelebihan jumlah jari-jari (*polydactily*), penyakit jantung bawaan.^{1,2}

C. Trisomi 18

Keterlambatan pertumbuhan dan mental, mikrosefali, mikrognatia, overlapping jari-jari, panggul sempit, kaki *rocker bottom*, polihidramnios, malformasi aurikula letak rendah, penyakit jantung bawaan, *clenched hand*.^{1,2}

D. Klinefelter syndrome

Jari-jari tangan yang menggembung (*puffy hand and feet*), selaput leher (*webbed neck*), dada seperti perisai (*shield chest*), dada lebar, perawakan tinggi, garis batas rambut letak rendah (*low hairline*), valgus pada cubitus, kelainan jantung dan ginjal.^{1,2}

E. Turner syndrome

Pada bayi tampak kecil, kaki dan tangan bengkak karena edema limfe, pterygium colli (kelebihan kulit leher), batas rambut belakang rendah, pada dewasa bentuk badan pendek, dan amenorrhea karena ovarium yang sangat kecil.²

F. Sindrom Fragile X

Wajah memanjang, jidat lebar, bibir tebal, testis besar, retardasi mental.²

G. Wolf-Hirshorn

Hipertelorisme, jembatan hidung luas, celah bibir +/- palatum, mulut cenderung untuk menurun, perawakan pendek.¹

H. Cri du Chat

Mikrosefali, keterlambatan pertumbuhan, suara tangisan yang seperti kucing (*high pitched cat-cry*), penyakit jantung kongenital, hipotonia.¹

I. Prader-Wili syndrome

Obesitas, hipotonia, tangan dan kaki kecil, fissura palpebra miring keatas (*upslant*), hipogonadisme, penis kecil, gagal untuk tumbuh kembang.^{1,2}

J. Angelman syndrome

Keterlambatan perkembangan, gangguan bicara, sering tertawa, dan gerakan-gerakan kasar (*puppet-like gait*), kejang.^{1,2}

K. 22q11 Deletion syndrome

Mikrognathia, telinga letak rendah, fissura palpebra pendek, hidung bulat dan tumpul, lengkung palatum tinggi, celah palatum, uvula bifida.^{1, 14, 15}

2.3 Retardasi mental

2.3.1 Definisi

The American Association on Mental Retardation mendefinisikan retardasi mental sebagai pembatasan substantial pada fungsi yang ada, yaitu kesulitan belajar dan keterampilan hidup sehari-hari. Karakteristik retardasi mental disini adalah fungsi intelektual dibawah rata-rata ($IQ < 70-75$) yang disertai dua atau lebih keterbatasan dalam keterampilan penyesuaian seperti komunikasi, merawat diri, kehidupan dirumah, kecakapan sosial, kecakapan memanfaatkan sumber yang ada di masyarakat, mengatur diri, kecakapan akademik, bekerja, berekreasi, kesehatan, dan keselamatan.¹⁶ Retardasi mental dapat dibagi menjadi sindromik, jika dikarakteristikan oleh temuan klinis yang konsisten dan khusus, dan non spesifik, jika retardasi mental adalah gejala tunggal diantara penderita retardasi mental. Beberapa penelitian menggambarkan delapan gen yang terlibat dalam terjadinya X-linked nonspesifik mental retardasi antara lain, gen FMR2, OPHN1, GDI1, PAK3, IL1RAPL, TM4SF2, VCX-A, dan ARHGEF6.¹⁷ Non spesifik retardasi mental disebut juga dengan non sindromal retardasi mental.¹⁸

2.3.2 Klasifikasi

Klasifikasi awal yang diusulkan oleh the American Association on Mental Retardation, ditujukan kepada individu dengan retardasi mental sebagai lemah pikiran, yang berarti bahwa perkembangan mereka terhenti pada usia dini atau ketidakmampuan mengalami perkembangan sesuai umur teman sebaya dan mengatur kehidupan pribadi secara mandiri. Tiga level dari kelemahan ini telah diidentifikasi: idiot, perkembangan individu terhenti pada usia dua tahun; imbecile, individu yang perkembangannya sama dengan maturitas anak 2-7 tahun; dan moron, dimana perkembangan mental setara dengan maturitas usia 7-12 tahun.¹⁹

DSM-IV menyediakan sebuah kerangka untuk diagnosis multiaxial dengan axis II untuk gangguan kepribadian dan retardasi mental. DSM IV mengklasifikasikan menjadi empat level berdasarkan derajat keparahan dari retardasi mental:²⁰

A. Fungsi intelektual umum secara signifikan dibawah rata-rata.

B. Pembatasan signifikan dalam fungsi adaptif pada paling sedikit dua diantara fungsi berikut:

Komunikasi

Perawatan diri

Kehidupan di tempat tinggal

Keterampilan sosial/interpersonal

Penggunaan sumber-sumber komunitas

Keterampilan fungsi akademik

Pekerjaan

Pemanfaatan waktu luang

Kesehatan

Keamanan

C. Onset sebelum berusia 18 tahun.

Fungsi intelektual secara signifikan dibawah rata-rata didefinisikan sebagai IQ yang berada sekitar 70 atau dibawahnya. Fungsi adaptif menunjukkan bagaimana individu mengatasi kebutuhan hidup sehari-hari dan seberapa baik individu mencapai standard kemandirian pribadi dirinya yang diharapkan tercapai pada individu seusianya. Perilaku adaptif dipengaruhi oleh individu dan atau faktor lingkungan termasuk ada atau tidaknya gangguan mental atau fisik.

Derajat keparahan dari retardasi mental dapat dispesifikan pada kelemahan intelektual, yaitu:

- 1) Mild: IQ level 50-55 sampai sekitar 70
- 2) Moderat: IQ level 35-40 sampai 50-55
- 3) Severe: IQ level 20-25 sampai 35-40
- 4) Profound: IQ level dibawah 20 atau 25

Retardasi mental yang tak ditentukan (*unspecified*), adalah kondisi dimana terdapat dugaan retardasi mental, tetapi individu tersebut tidak dapat dites dengan tes standar karena, sebagai contoh, orang tersebut tidak kooperatif. Batas fungsi intelektual (IQ 71-84) lebih tinggi dibandingkan untuk retardasi mental.²¹

Tabel. 2 Karakteristik dari retardasi mental berdasarkan range umur. ²¹

Derajat keparahan	Persentase mental retardasi	Awal masa kanak-kanak	Sekolah dasar dan remaja	Dewasa
Sangat berat <20-25	1-2%	Fungsi sangat terganggu	Masih mungkin dalam berbicara&perkembangan motorik	Penyendiri/tersembunyi
Berat 20-25 sampai 35-40	3-4%	Sedikit atau tidak dapat berbicara komunikatif	Dapat mempelajari untuk berbicara, kemampuan perawatan diri dasar	Dapat mengerjakan tugas sederhana sendiri/tersembunyi
Sedang 35-40 sampai 50-55 (dapat dilatih)	10%	Dapat berkomunikasi atau berbicara	Dapat belajar sampai dengankemampuan kelas dua, dapat berjalan-jalan mandiri di tempay yang dikenali, dapat memberikan hasil positif jika dilatih	Dapat mengerjakan tugas umum dibawah pengawasan
Ringan 50-55 sampai 70 (dapat dididik)	85%	Sering tidak dapat dibedakan dari normal, penurunan fungsi motprik minimal	Akhir masa remja dapat mencapai kelas enam	Dapat hidup di komunitas dengan support

Dapat disimpulkan dari tabel diatas bahwa derajat retardasi mental yang sering terjadi adalah derajat ringan (dapat dididik)

^adiadaptasi dari Review of general psychiatry

2.3.3 Etiologi retardasi mental

Banyak mekanisme yang disangkutkan sebagai faktor penyebab dari retardasi mental ini, termasuk faktor genetik, infeksi selama kehamilan, paparan terhadap toksin selama masa prenatal, injury selama perinatal dan prematuritas, gangguan metabolik, trauma susunan saraf pusat, hipoksia, dan faktor lingkungan. ²⁸ Namun AAMR mengklasifikasikan etiologi retardasi mental ini menjadi tiga area: penyebab prenatal, perinatal, dan postnatal. ²²

A. Prenatal: kelainan genetik

- 1) Kelainan kromosom: trisomi 21, trisomi 13
- 2) Malformasi karena mikrolelesi: sindroma Angelman dan Prader-Willi, sindroma William, sindroma Ruben-Taybi
- 3) Subtelomerik delesi/duplikasi
- 4) Mutasi monogenik: tuberous sclerosis, gangguan metabolik, sindrom fragile X
- 5) Kelainan autosomal dominan
- 6) Kelainan autosomal recessive

- 7) Retardasi mental multifaktorial: retardasi mental “familial”
- 8) Gangguan mitokondria
- 9) X linked mental retardation

B. Prenatal: kelainan karena faktor eksternal

- 1) Infeksi maternal: rubella, HIV, cytomegalovirus, toxoplasma, sifilis
- 2) Toksin: fetal alcohol syndrome, fetal hydantoin syndrome
- 3) Toksemia, insufisiensi plasenta: IUGR, prematuritas
- 4) Lainnya: radiasi, trauma

C. Perinatal

- 1) Infeksi: meningitis, herpes
- 2) Gangguan kelahiran: asfiksia, trauma
- 3) Lainnya: hipoglikemia, hiperbilirubinemia

D. Postnatal

- 1) Infeksi: meningitis, encephalitis
- 2) Toksin: intoksikasi
- 3) Gangguan susunan saraf pusat lainnya: penyakit cerebrovascular, tumor, trauma
- 4) Gangguan psikososial

E. Malformasi, penyebab tidak diketahui

- 1) Malformasi susunan saraf pusat: holoprosensefali, defek neural tube
- 2) Sindroma multiple malformasi: sindroma de Lange’s, sindroma Soto’s

2.3.4 Kelainan kromosom yang dapat menyebabkan retardasi mental²¹

1) Sindroma Down

Retardasi mental merupakan tampilan utama dari sindroma ini, dimana IQ level dapat muncul pada berbagai derajat, dari derajat dalam/*profound* (IQ dibawah 20) sampai batas normal tingkat inteligensi (IQ antara 71-84). Walaupun tampilan klinis dapat dengan mudah didiagnosis saat lahir, namun fungsi intelektual dan sosial tidak dapat diprediksi kemungkinannya.

2) Sindrom Fragile X

Sindroma ini sering dihubungkan dengan retardasi mental derajat berat dan sangat berat.

3) Sindroma Klinefelter

Retardasi mental sindrom ini berada pada batas (*borderline*) atau derajat ringan.

4) Sindroma Prader-Willi

Retardasi mental yang terjadi adalah derajat ringan sampai sedang, dan terdapatnya *learning disability*.

5) Sindrom lainnya: sindroma Patau, sindroma Edward, sindroma Angelman, sindroma William, sindroma Wolf Hirschorn, sindroma Cri du chat, serta sindroma akibat subtelomer delesi/duplikasi

2.3.5 Assesment

Beberapa dimensi dari retardasi mental yang digambarkan oleh AAMR: ²³

Dimensi I : kemampuan intelektual

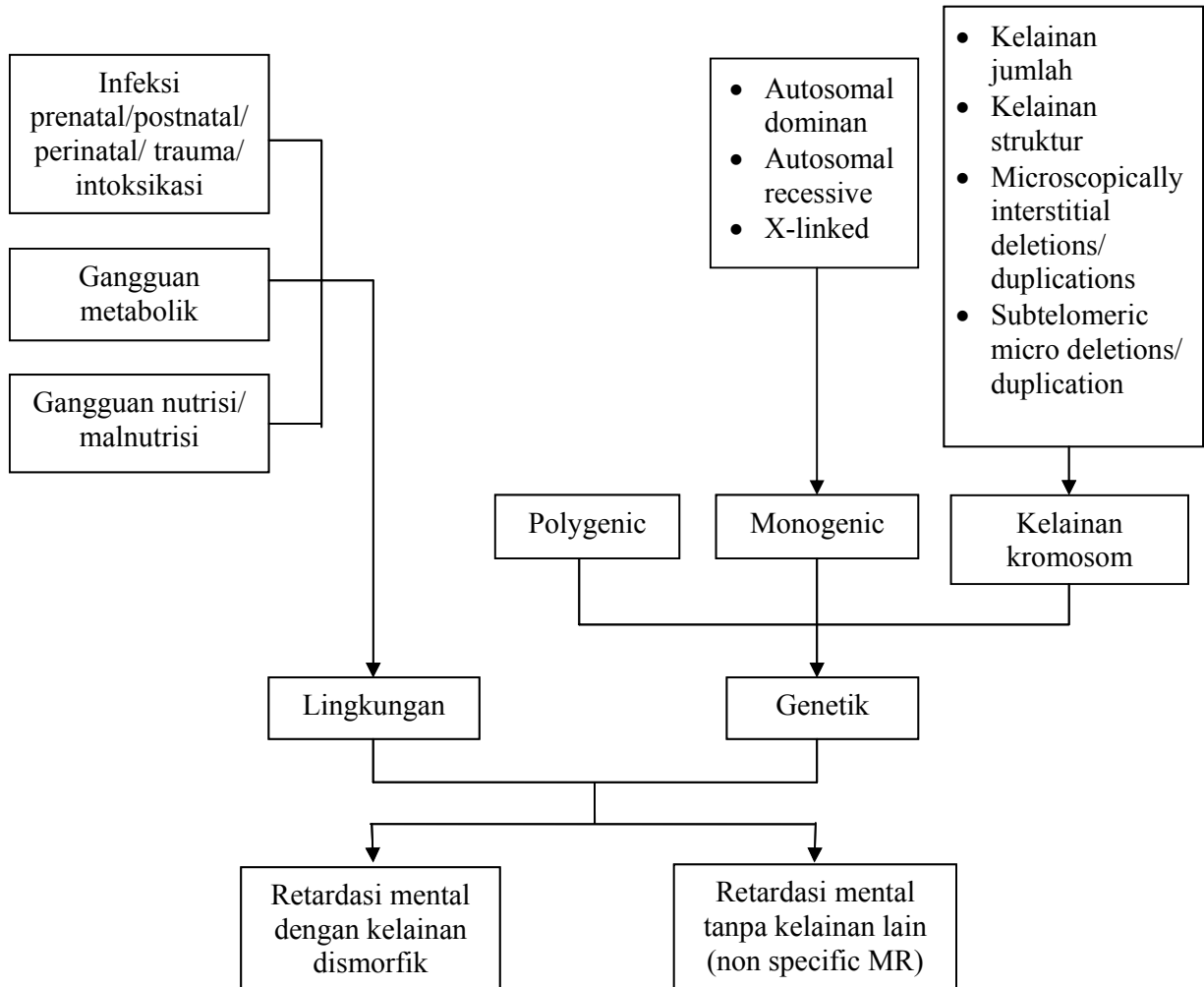
Dimensi II : kemampuan adaptif (konseptual, sosial, dan praktik)

Dimensi III : keikutsertaan, interaksi, dan peran sosial

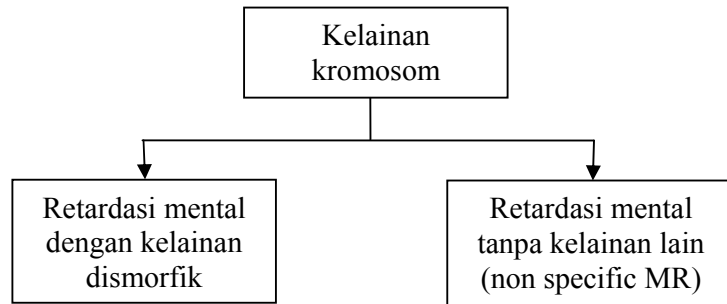
Dimensi IV : kesehatan (fisik, mental, dan faktor etiologi)

Dimensi V : keadaan/*context* (lingkungan dan budaya)

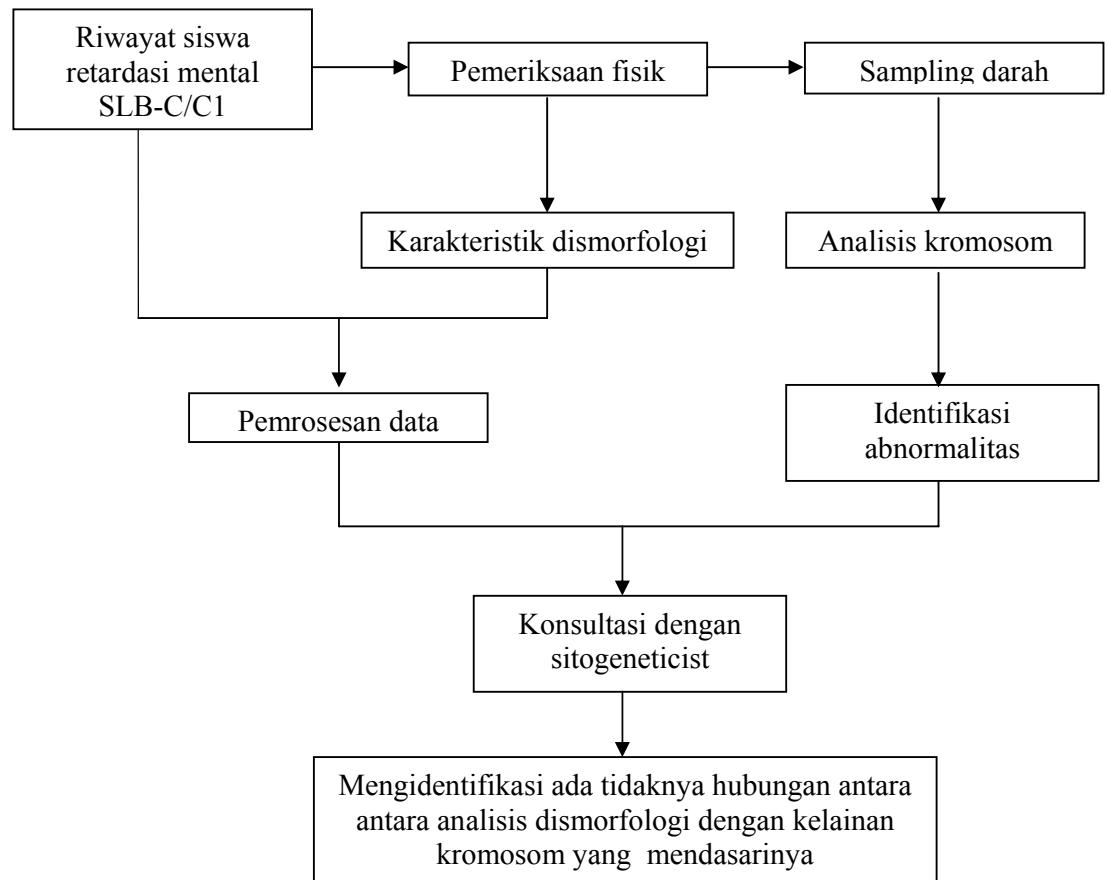
2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka konsep



2.6 Alur penelitian



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Ruang Lingkup Penelitian

3.1.1 Ruang Lingkup Keilmuan

Penelitian ini mencakup bidang ilmu Genetika Dasar.

3.1.2 Ruang Lingkup Tempat

Penelitian ini akan dilaksanakan di dua tempat :

1. SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang
2. Pusat Riset Biomedik/Centre for Biomedical Research (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

3.1.3 Ruang Lingkup Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan dalam periode 6 bulan yaitu terhitung Januari 2009 sampai dengan Juni 2009.

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi target pada penelitian ini adalah semua siswa dengan retardasi mental. Populasi terjangkau penelitian adalah siswa retardasi mental yang bersekolah di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009.

1. Kriteria inklusi : Siswa dengan retardasi mental di SLB-C Widya Bhakti Semarang tahun 2009.
2. Kriteria eksklusi :
 - 1) Siswa yang tidak kooperatif
 - 2) Siswa yang orang tuanya menolak terlibat dalam penelitian
 - 3) Siswa yang telah diketahui mempunyai riwayat trauma, asfiksia, dan trauma pre/ante/post natal.

3.3.2 Sampel

Sampel yang dikumpulkan adalah semua anak dengan retardasi mental di SLB-C/C1 Widya Bhakti Semarang dengan pemeriksaan yang terbatas.

3.4 Alat dan Bahan

Pada penelitian ini, peneliti menggunakan alat dan bahan yang penting untuk melakukan analisis dimorfologi termasuk alat-alat yang digunakan untuk pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sitogenetik siswa. Alat dan bahan tersedia di CEBIOR FK Undip.

3.4.1 Pemeriksaan fisik

Alat : timbangan, pengukur tinggi badan, metilin, orchidometer, senter, stetoskop, kamera.

3.4.2 Pemeriksaan sitogenetika²⁴

A. Alat

1. Spuit untuk mengambil sampel darah
2. Tabung gelas, tabung tertutup/botol untuk kultur
3. Pipet tetes, pipet ukur
4. Sentrifuse, inkubator, waterbath
5. Freezer
6. Object glass
7. Mikroskop cahaya, mikroskop fotografi

B. Bahan

Bahan yang diperiksa: darah vena dengan heparin

Media yang dibutuhkan:

1. Media kultur kromosom

Media yang digunakan adalah:

- 1) TC199 (tissue culture199), merupakan media rendah asam folat dengan pH 7,6
 - 2) MEM(minimum esensial medium), merupakan medium dengan sedikit amino acid dengan vitamin, dengan pH 7,2-7,4
2. Bahan pemicu mitosis yaitu PHA (Phytohaemagglutinin), jenis PHA-P (pure)/PHA-M(mixture).
 3. Fetal Bovine Serum (FBS) 5% sebagai suplemen.
 4. Colchicine atau colcemid untuk menghentikan mitosis (Spindle Inhibitor).

5. Thymidin sebagai folat inhibitor, digunakan khusus pada kultur dengan media MEM untuk ekspresi *fragile site*.
6. KCl 0,075 M sebagai larutan hipotonik untuk melisiskan membran sel inti.
7. Larutan Carnoy's (3 methanol: 1 acetic acid) untuk memfiksasi.

3.5 Cara Kerja

A. Pemeriksaan fisik

- a) Melakukan wawancara kepada orang tua siswa.
- b) Melakukan pemeriksaan fisik pada siswa sesuai dengan urutan pemeriksaan yang tertera pada form pemeriksaan fisik.
- c) Melakukan pencatatan hasil pemeriksaan pada form pemeriksaan fisik yang telah tersedia.
- d) Mengambil dokumentasi (pengambilan foto) pada siswa.

B. Pemeriksaan sitogenetika²⁴

1. Penanaman

- a. Meneteskan masing-masing 7 tetes "buffy coat" atau 10 tetes darah dalam 2 tube berisi 5 ml media yang berbeda (TC 199 dan MEM) yang mengandung 10% Fetal Bovine Serum dan 10 μ l Phytohaemagglutinin-P
- b. Menginkubasi pada suhu 37⁰ C selama 72 jam dengan sudut kemiringan tabung ~ 45⁰ agar memberi peluang pada tumbuhnya sel dipermukaan, dalam inkubator yang mengandung 5% CO₂.

2. Pemanenan

- a. Menambahkan 0,1 Thymidine (konsentrasi akhir 0,3 μ g/ml) dan 3 tetes colchicine (konsentrasi akhir 1 μ g/ml) masing-masing selama 24 jam dan 25 menit sebelum pemanenan sel pada tabung dengan media MEM. Tabung dengan media TC 199 ditambahkan Colchicine (konsentrasi akhir 1 μ g/ml)
- b. Kemudian memusingkan tabung selama 10 menit pada 1000 rpm
- c. Membuang supernatan dan meresuspensikan endapan dan menambahkan larutan hipotonik hangat KCl 0,075M sebanyak 5 ml, kemudian meresuspensikan kembali agar terbentuk larutan homogen dan inkubasi 37⁰ dan menginkubasinya pada suhu 37⁰ C dalam waterbath selama 15-30 menit

- d. Memusingkan tabung kembali pada 1000 rpm selama 10 menit, membuang supernatan dan menambahkan 5 ml larutan fiksasi Carnoy's pelan-pelan melalui dinding tabung, kemudian mengocoknya. Pemberian larutan fiksasi diulangi 3 kali sampai didapatkan presipitat yang jernih
- e. Mensuspensikan residu dengan larutan Carnoy's secukupnya sesuai dengan banyaknya pelet. Sebarkan pada gelas object dengan meneteskan 2 tetes suspensi pada lokasi yang berbeda.

3. Pengecatan

a. Pengecatan Giemsa (pengecatan solid)

Mengecat preparat dengan Giemsa 10% dalam larutan buffer Phosphat pH 6,8 selama 1 menit. Pembuatan larutan Giemsa selalu baru untuk setiap periode pengecatan (1 staining jar). Pengecatan Giemsa hanya dipakai untuk skrining sel, tidak digunakan untuk analisis/ diagnosis.

b. Pengecatan *Banding* dengan "Hot Tripsin"

Reagen yang dibutuhkan antara lain

1. H₂O₂ 30%,
2. Larutan tripsin 1%Stok dalam buffer Hanks,
3. Larutan buffer Hanks (HBSS) pH 6,8-7,2 dan
4. Larutan phosphate buffer saline pH 6,8.

Cara kerja:

1. Membiarkan slide menjadi tua kurang lebih selama 3-5 hari
2. Mencucinya dengan air dan mendinginkannya dengan es
3. Memasukan slide dalam larutan H₂O₂ 15% dingin selama 10 menit
4. Mencuci slide dengan air dan memasukkan dalam larutan Hanks hangat (37⁰C)
5. Memasukkan slide dalam larutan tripsin 0.1% (dalam buffer Hanks) hangat selama 10-15 detik tergantung sensitivitas dan umur slide, kemudian segera mencuci slide dengan air
6. Mencat dengan Giemsa 10% dalam buffer phosphat pH 6,8 selama 1 menit

3.6 Prosedur Laporan/ Diagnosis²⁴

Cara melaporkan bentuk atau konstitusi kromosom adalah mengikuti cara yang diharuskan oleh ISCN 2005 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature). Standar penulisan konstitusi kromosom adalah pertama kali tulis jumlah kromosom kemudian diikuti koma dan jenis kromosom seks, diikuti koma lagi dan selanjutnya jenis kelainan struktural (bila terdapat kelainan struktural). Bila pada kelainan kromosom yang melibatkan 2 kromosom maka ditulis jenis kromosom secara urut nomer yang kecil.

Semua metafase yang sudah dianalisis difoto dengan menggunakan kamera yang dipasang pada mikroskop. Software Leica membantu mengurutkan kromosom sesuai dengan urutan-urutan nomornya, dan hasil karyotyping dirapihkan pada form karyotyping yang telah tersedia.

3.7 Pengumpulan Data

Data yang akan digunakan adalah data primer, baik berupa data keras maupun data lunak, serta data sekunder.

3.8 Analisis Data

Data tersebut akan ditampilkan sebagai statistik deskriptif. Data yang terkumpul nantinya akan diproses menggunakan microsoft excell.

Output data dan analisis akan dilaporkan dalam bentuk tabel dan diagram dan ditunjukkan pada bab kesimpulan dan akan didiskusikan serta disimpulkan dari text book atau sumber lainnya.

3.9 Definisi Operasional

1. Tanda klinis (fenotip/dismorfologi) : semua tampilan klinis yang terjadi bersamaan dengan retardasi mental. Defini operasional sesuai dengan yang terdapat pada buku Reardon W, The Bedside Dymorphologist, dan American Journal of Medical Genetik, Elements of morphology.^{14, 25-31}
2. Analisis kromosom : semua kromosom *rearrangement* yang menyebabkan retardasi mental.

3. Retardasi mental :

- i. pembatasan substantial pada fungsi yang ada, yaitu kesulitan belajar dan keterampilan hidup sehari-hari (IQ<70-75).
- ii. Keterbatasan dalam dua atau lebih dari keterampilan penyesuaian seperti komunikasi, merawat diri, kehidupan dirumah, kecakapan sosial, kecakapan memanfaatkan sumber yang ada di masyarakat, mengatur diri, kecakapan akademik, bekerja, berekreasi, kesehatan, dan keselamatan.
- iii. Onset sebelum umur 18 tahun.

4. Tingkat intelektual :

- i. IQ rata-rata bawah : 80-89
- ii. IQ perbatasan : 70-79
- iii. Retardasi mental ringan : 50-69
- iv. Retardasi mental sedang : 35-49
- v. Retardasi mental berat : 20-34
- vi. Retardasi mental sangat berat : <20

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Hasil

Hasil analisa kelainan kromosom pada 75 siswa SLB C/C1 Widya Bhakti

Semarang tahun 2009

Tabel-3 Frekuensi dan persentase hasil karyotyping

	Frekuensi	Persentase
46, XX	29	38,7
46, XY	31	41,3
47, XX, +21	5	6,7
47, XY, +21	8	10,7
46, XY, add (9p)	1	1,3
46, XX, del (18) (q21.3→qter)	1	1,3
Total	75	100,0

Dari hasil pemeriksaan kromosom yang dilakukan di CEBIOR FK UNDIP menggambarkan dari 75 siswa yang diperiksa kromosomnya dapat diketahui bahwa 29 siswa (38,7%) memiliki hasil karyotyping 46, XX; 31 siswa (41,3%) menunjukkan 46, XY; 5 siswa (6,7%) menunjukkan 47, XX, +21; 8 siswa (10,7%) menunjukkan 47, XY, +21; 2 siswa (2,7%) dengan kelainan struktural yaitu 46, XY, add (9p) dan 46, XX, del (18) (q21.3→qter).

Hasil analisa kelainan dismorfik pada 75 siswa SLB C/C1 Widya Bhakti

Semarang tahun 2009

Tabel-4 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik kepala*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Macrocephaly</i>	1	1,3
<i>Microcephaly</i>	2	2,7
<i>Brachycephaly</i>	12	16,0
<i>Dolycocephaly</i>	1	1,3
<i>Scaphocephaly</i>	1	1,3
<i>Triangular head</i>	1	1,3
<i>Flat occiput</i>	3	4,0
<i>Micrognathia</i>	4	5,3
<i>Prognathia</i>	2	2,7
<i>Retrognathia</i>	1	1,3
<i>Big jaw</i>	1	1,3
<i>Pointed chin</i>	1	1,3
<i>Assymetric face</i>	8	10,7
<i>Narrow face</i>	3	4,0
<i>Hyperplasia mid face</i>	1	1,3
<i>Hypoplasia mid face</i>	1	1,3
<i>Long mid face</i>	2	2,7
<i>Flat mid face</i>	1	1,3
<i>Large Face</i>	1	1,3
<i>Tile face</i>	1	1,3
<i>Hypotonic</i>	4	5,3
<i>Low anterior hairline</i>	4	5,3
<i>Prominent forehead</i>	3	4,0
<i>Wide forehead</i>	9	12,0
<i>Narrow forehead</i>	2	2,7
<i>High forehead</i>	5	6,7
<i>Cone forehead</i>	1	1,3
<i>Frontal bossing</i>	1	1,3
<i>Flat face</i>	3	4,0
<i>Long face</i>	6	8,0

*satu siswa dapat mempunyai lebih dari satu kelainan

Dari tabel pemeriksaan dismorfologi kepala yang dilakukan pada 75 siswa di SLB Widya Bhakti, dapat disimpulkan bahwa dismorfologi yang paling banyak ditemukan diantaranya adalah 12 siswa (16,0%) dengan bentuk kepala brakisefali; 9 siswa (12,0%) dengan dahi lebar; 8 siswa (10,7%) dengan wajah yang asimetri;

6 siswa (8,0%) dengan wajah panjang; 5 (6,7%) siswa dengan dahi tinggi; dan dismorfologi sisanya memperoleh frekuensi dibawah 5 orang saja. Siswa dengan bentuk kepala normal sebanyak 24 siswa (32,0%).

Tabel-5 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik mata*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Upslanting</i>	33	44,0
<i>Downslanting</i>	4	5,3
<i>Hypertelorism</i>	7	9,3
<i>Telecanthus</i>	13	17,3
<i>Microphthalmos</i>	1	1,3
<i>Exophthalmos</i>	1	1,3
<i>Asymetric eyes</i>	1	1,3
<i>Deep set eyes</i>	1	1,3
<i>Ptosis</i>	1	1,3
<i>Puffy eyes</i>	2	2,7
<i>Strabismus</i>	3	4,0
<i>Low palpebral fissure</i>	1	1,3
<i>Small eyelids</i>	5	6,7
<i>Asymetric eyelids</i>	1	1,3
<i>Inferior anteverted eyelids</i>	1	1,3
<i>Lense rupture/cataract</i>	1	1,3

Dari hasil pemeriksaan dismorfologi mata,. 33 siswa (44,0%) ternyata dengan mata sipit memnujur ke atas; 13 (17,3%) siswa dengan telecanthus; 7 (9,3%) siswa dengan hipertelorisme; 5 (6,7%) siswa dengan kelopak mata yang kecil; 4 (5,3%) siswa dengan *downslanting*; 3 (4,0%) siswa dengan strabismus; 2 (2,7%) siswa dengan *puffy eyes*; dan dismorfologi sisanya hanya memperoleh frekuensi 1 saja (1,3%). Hanya 23 siswa (30,7%) yang memiliki bentuk mata yang normal.

Tabel-6 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik telinga*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Macrothia</i>	5	6,7
<i>Microthia</i>	8	10,7
<i>Simple ear</i>	1	1,3
<i>Prominent ears</i>	25	33,3
<i>Cupping ears</i>	5	6,7
<i>Less folded ears</i>	1	1,3
<i>Low set ears</i>	16	21,3
<i>Anteriorly rotated</i>	1	1,3
<i>Posteriorly rotated</i>	3	4,0
<i>Folded antihelix</i>	1	1,3
<i>Flat antihelix</i>	1	1,3
<i>Pits ears</i>	1	1,3
<i>Uplifted lobules</i>	1	1,3
<i>Big lobules</i>	1	1,3
<i>Hypoplastic lobules</i>	1	1,3
<i>Bifid tragus</i>	1	1,3
<i>Ear appandages</i>	1	1,3

Untuk dismorfologi telinga kami menemukan 25 (33,3%) siswa dengan telinga menonjol; 16 (21,3%) siswa dengan telinga letak rendah; 8 siswa (10,7%) dengan mikrotia; 5 (6,7%) siswa dengan makrotia; 5 siswa (6,7%) dengan *cupping ears*; 3 siswa (4,0%) dengan telinga terputar ke belakang; dan dismorfologi lainnya hanya memperoleh frekuensi 1 (1,3%) saja. 26 siswa (34,7%) dengan bentuk telinga normal.

Tabel-7 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik hidung*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Small nose</i>	2	2,7
<i>Long nose</i>	2	2,7
<i>Short nose</i>	1	1,3
<i>Triangle nose</i>	1	1,3
<i>Pear shaped nose</i>	1	1,3
<i>Tubular shape nose</i>	1	1,3
<i>Asymetric nose</i>	1	1,3
<i>Prominent nose</i>	1	1,3
<i>Anteverted nostrils</i>	3	4,0
<i>Depressed nasal bridge</i>	9	12,0
<i>Flat nasal bridge</i>	6	8,0
<i>Broad base</i>	3	4,0
<i>Prominent ala nasi</i>	1	1,3
<i>Small ala nasi</i>	1	1,3
<i>Bone deviation</i>	2	2,7
<i>Slight elevated columella</i>	1	1,3
<i>Prominent columella</i>	1	1,3
<i>Flat philtrum</i>	2	2,7
<i>Long philtrum</i>	2	2,7

Untuk dismorfologi hidung, 9 siswa (12,0%) dengan jembatan hidung yang mencekung; 6 (8,0%) siswa dengan jembatan hidung yang mendatar; 3 siswa (4,0%) dengan dasar hidung yang luas; 3 siswa (4,0%) dengan anteverted nostrils; 2 siswa (2,7%) dengan ukuran hidung kecil; 2 siswa (2,7%) dengan deviasi tulang hidung; 2 siswa (2,7%) dengan philtrum yang mendatar; 2 siswa (2,7%) dengan hidung panjang; 2 (2,7%) siswa dengan philtrum yang panjang; dismorfologi lainnya masing-masing dengan frekuensi 1 (1,3%). 42 siswa (56,0%) ditemukan dengan bentuk hidung yang normal.

Tabel-8 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik mulut*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Small mouth</i>	5	6,7
<i>Big mouth</i>	1	1,3
<i>Thick and full lips</i>	1	1,3
<i>Small lips</i>	1	1,3
<i>High arched palate</i>	22	29,3
<i>Hypertrophic palate</i>	1	1,3
<i>Dome shaped</i>	1	1,3
<i>Downturned mouth</i>	5	6,7
<i>Midline cleft</i>	2	2,7
<i>Opened mouth</i>	1	1,3
<i>Big tongue</i>	1	1,3

Dari 75 siswa yang dilakukan pemeriksaan dismorfologi, 22 siswa (29,3%) dengan palatum letak tinggi; 5 siswa (6,7%) dengan *downturned*; 5 siswa (6,7%) dengan mulut yang kecil; 2 siswa (2,7%) dengan celah bibir tengah; dan dismorfologi lainnya hanya memiliki frekuensi 1 (1,3%) saja. 40 siswa (53,3%) memiliki bentuk mulut yang normal.

Tabel-9 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik leher*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Webbing neck</i>	3	4,0
<i>Low posterior hairline</i>	7	9,3

Dari tabel frekuensi dismorfologi leher, disimpulkan bahwa 7 siswa (9,3%) dengan garis batas rambut belakang letak rendah; dan 3 siswa (4,0%) dengan leher bersayap. 66 siswa (88,0%) memiliki leher yang normal.

Tabel-10 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik thorax*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Wide space nipple</i>	3	4,0
<i>Presistolic beat</i>	1	1,3
<i>Irregular beat</i>	1	1,3
<i>Murmur diastolic</i>	1	1,3

Dari 75 siswa yang diperiksa untuk dismorfologi thorax/dada, hasilnya adalah 3 siswa (4,0%) dengan jarak antara 2 puting yang melebar; dan ditemukan bunyi abnormal jantung yaitu bunyi presistolik, irreguler, dan diastolic murmur pada masing-masing 1 siswa (1,3%). 69 siswa (92,0%) dengan bentuk thorax/ yang normal.

Tabel-11 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik punggung*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Scoliosis</i>	7	9,3
<i>Kyphosis</i>	2	2,7

Terdapat 7 siswa (9,3%) mengalami kelainan tulang belakang berupa skoliosis; dan 2 siswa (2,7%) mengalami kifosis. Dari pemeriksaan yang dilakukan sebelumnya, terdapat 1 siswa yang mengalami kelainan skoliosis dan kifosis pada punggungnya. 67 siswa (89,3%) dengan bentuk punggung yang normal;

Tabel-12 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik genitalia

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Macroorchidism</i>	16	21,3
<i>Microorchidism</i>	1	1,3

Dari hasil pemeriksaan fisik testes diatas, dapat terlihat bahwa sebanyak 16 siswa (21,3%) dengan makroorkidisme; 1 siswa (1,3%) dengan mikroorkidism. 16 siswa (21,3%) memiliki testes yang normal.

Tabel-13 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik ekstrimitas atas*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Longer arm</i>	1	1,3
<i>Short upper arm</i>	1	1,3
<i>Short under arm</i>	1	1,3
<i>Trident hand</i>	1	1,3
<i>Clinodactily</i>	20	26,7
<i>Camptodactily</i>	3	4,0
<i>Polydactily preaxial</i>	1	1,3
<i>Polydactily postaxial</i>	1	1,3
<i>Long fingers</i>	1	1,3
<i>Short fingers</i>	9	12,0
<i>Short 5th finger</i>	2	2,7
<i>Small fingers</i>	1	1,3
<i>Tapering fingers</i>	7	9,3
<i>Stubby fingers</i>	2	2,7
<i>Cylinder fingers</i>	1	1,3
<i>Hyperextension fingers</i>	1	1,3
<i>Cubitus valgus</i>	3	4,0
<i>Simian crease</i>	6	8,0
<i>Variant Simian crease</i>	5	6,7
<i>Additional palm crease</i>	1	1,3
<i>2 creases</i>	1	1,3
<i>Uncompleted simian crease</i>	1	1,3
<i>Extra crease at thumb</i>	1	1,3
<i>Hemyhipertrophy</i>	1	1,3
<i>Hypotonic</i>	8	10,7
<i>Radial thumb</i>	1	1,3
<i>Thumb sign</i>	1	1,3
<i>Variant finger unilateral</i>	1	1,3

Hasil pemeriksaan dismorfologi ekstrimitas atas pada 75 siswa, ditemukan bahwa 20 siswa (26,7%) dengan *clinodactily*; 9 siswa (12,0%) dengan jari-jari tangan yang pendek; 8 siswa (9,7%) dengan kelainan hipotonik; 7 siswa (9,3%) dengan *tapering fingers*; 6 siswa (8,0%) dengan rajah tangan seperti kera (*simian crease*); 5 siswa (6,7%) dengan variasi rajah tangan; 3 siswa (4,0%) dengan *camptodactily*; 3 siswa (4,0%) dengan *cubitus valgus*; 2 siswa (2,7%) dengan *stubby fingers*; 2 siswa (2,7%) dengan jari tangan kelima yang pendek; dan

dismorfologi lainnya hanya memiliki frekuensi 1 siswa (1,3%). 28 siswa (37,3%) memiliki ekstremitas atas yang normal

Tabel-14 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik ekstremitas bawah*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Longer leg one side</i>	1	1,3
<i>Genu valgus</i>	1	1,3
<i>Hypotonic</i>	4	5,3
<i>Polydactily preaxial</i>	1	1,3
<i>Polydactily postaxial</i>	1	1,3
<i>Deviated thumb</i>	1	1,3
<i>Intertoos widening</i>	1	1,3
<i>Short toes</i>	2	2,7
<i>Short join toes</i>	1	1,3
<i>Sandal gap</i>	21	28,0
<i>Abnormal gap 4th and 5th toes</i>	1	1,3
<i>Pes cavus</i>	1	1,3
<i>Pes planus</i>	5	6,7
<i>Hemihipertrophy</i>	1	1,3
<i>Plantar shortening</i>	1	1,3

Dari tabel pemeriksaan dismorfologi ekstremitas bawah diatas, dapat dijelaskan bahwa 21 siswa (28,0%) dengan celah antara ibu jari dengan jari kedua; 5 siswa (6,7%) dengan *pes planus*; 4 siswa (5,3%) dengan kelainan hipotonik; 2 siswa (2,7%) dengan jari-jari kaki yang pendek; dan dismorfologi yang ditemukan lainnya hanya memiliki frekuensi 1 siswa (1,3%). 37 siswa (49,3%) memiliki bentuk ekstremitas bawah yang normal.

Tabel-15 Frekuensi dan persentase hasil analisa kelainan dismorfik kulit, kuku, dan rambut*

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Hirsutism</i>	3	4,0
<i>Synophyris</i>	8	10,7
<i>Thick eyebrows</i>	3	4,0
<i>Lateral thinning eyebrows</i>	1	1,3
<i>Sparse eyebrows</i>	4	5,3
<i>Arched eyebrows</i>	1	1,3
<i>Long eyelashes</i>	1	1,3
<i>Pigment changes (hiper)</i>	2	2,7
<i>Nevus pigmentosus</i>	1	1,3
<i>Hypoplasia nail</i>	2	2,7
<i>Cow's lick</i>	2	2,7

Dari 75 siswa ditemukan 8 siswa (10,7%) ditemukan dengan garis alis mata kanan kiri yang menyambung; 4 siswa (5,3%) alis mata yang jarang; 3 siswa (4,0%) dengan hirsutisme; 3 siswa (4,0%) dengan alis mata tebal; 2 siswa (2,7%) dengan perubahan pada pigmen kulit/hiperpigmentasi; 2 siswa (2,7%) dengan cow's lick; 2 siswa (2,7%) dengan hipoplasia kuku; dan dismorfologi yang ditemukan lainnya memiliki frekuensi 1 siswa (1,3%). 55 siswa (73,3%) tidak memiliki kelainan kulit, kuku, serta rambut.

Kondisi abdomen 75 siswa dalam keadaan normal, tanpa tanda dismorfik.

Hasil analisa IQ pada 75 siswa SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009

Tabel-16 Frekuensi dan persentase hasil analisa nilai IQ

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Borderline</i>	8	10,7
<i>Low average</i>	2	2,7
<i>Mild</i>	35	46,7
<i>Moderate</i>	29	38,7
<i>Severe</i>	1	1,3

Dari tabel hasil analisa IQ diatas dapat dijelaskan bahwa 8 (10,7%) siswa memiliki tingkat intelektual borderline; 2 (2,7%) siswa dengan tingkat intelektual rata-rata bawah; 35 (46,7%) siswa dengan retardasi mental ringan; 29 (38,7%) siswa dengan retardasi mental sedang; 1 (1,3%) siswa dengan retardasi mental berat.

**Hasil analisa pemeriksaan fisik pada 13 siswa dengan sindroma Down di
SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009**

**Tabel-17 Hasil analisa kelainan dismorfik pada siswa dengan sindroma
Down**

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Brachycephaly</i>	6	46,2
<i>Flat mid face</i>	1	7,7
<i>Flat occiput</i>	3	23,1
<i>Wide forehead</i>	1	7,7
<i>Asymetric face</i>	1	7,7
<i>Hypotonic</i>	1	7,7
<i>Uplanting</i>	13	100,0
<i>Hypertelorism</i>	2	15,4
<i>Telecanthus</i>	1	7,7
<i>Strabismus</i>	2	15,4
<i>Low set</i>	7	53,8
<i>Prominent</i>	2	15,4
<i>Cupping</i>	1	7,7
<i>Macrotia</i>	1	7,7
<i>Microtia</i>	2	15,4
<i>Ear appandages</i>	1	7,7
<i>Flat nassal bridge</i>	6	46,2
<i>Depressed nasal bridge</i>	1	7,7
<i>Flat philtrum</i>	1	7,7
<i>Long nose</i>	1	7,7
<i>Short nose</i>	1	7,7
<i>Small nose</i>	1	7,7
<i>Downtuned mouth</i>	3	23,1
<i>High arched palate</i>	3	23,1
<i>Big tongue</i>	3	23,1
<i>Big mouth</i>	1	7,7
<i>Small mouth</i>	1	7,7
<i>Small lips</i>	1	7,7
<i>Webbing neck</i>	1	7,7
<i>Presistolik beat</i>	1	7,7
<i>Kyphosis</i>	2	15,4
<i>Scoliosis</i>	1	7,7
<i>Normal testis</i>	5	71,4
<i>Macroorchidism</i>	1	14,3
<i>Microorchidism</i>	1	14,3
<i>Simian crease</i>	3	23,1
<i>Variant simian crease</i>	3	23,1
<i>Clinodactily</i>	4	30,8

<i>Camptodactily</i>	1	7,7
<i>Small fingers</i>	1	7,7
<i>Short fingers</i>	5	38,5
<i>Stubby fingers</i>	1	7,7
<i>Hypotonic</i>	2	15,4
<i>Variant finger unilateral</i>	1	7,7
<i>Sandal gap</i>	9	69,2
<i>Pes planus</i>	4	30,8
<i>Deviated 1st toe</i>	1	7,7
<i>Hypotonic</i>	1	7,7
<i>Short join toe</i>	1	7,7
<i>Synophyris</i>	2	15,4

Semua siswa yang diidentifikasi dengan sindroma Down, hasil pemeriksaan fisik dismorfologi kepala adalah, dari 13 siswa ditemukan 6 siswa (46,2%) dengan brakisefali; 3 siswa (23,1%) dengan occiput datar; dan dismorfologi kepala lainnya memiliki frekuensi 1 (7,7%). 3 siswa (23,1%) dengan kepala normal;

Upslanting ditemukan pada 13 siswa (100,0%). Selain itu, 2 siswa (15,4%) juga ditemukan dengan hipertelorisme; 2 siswa (15,4%) dengan strabismus; dan 1 siswa (7,7%) dengan *telecanthus*; dan tidak ditemukan siswa dengan mata yang normal.

Untuk dismorfologi telinga, 7 siswa (53,8%) dijumpai dengan posisi letak rendah; 2 siswa (15,4%) dengan telinga yang menonjol; 2 siswa (15,4%) dengan mikrotia; kelainan yang lain seperti *cupping ears*, makrotia, serta *ear appendages* masing-masing dengan frekuensi 1 (7,7%). Ditemukan 1 siswa (7,7%) dengan bentuk telinga yang normal.

Jembatan hidung datar ditemukan pada 6 siswa (46,2%); jembatan hidung mencekung, philtrum datar, hidung panjang, hidung pendek, dan hidung kecil masing-masing dengan frekuensi 1 (1,3%). 4 siswa (30,8%) digolongkan memiliki bentuk hidung yang normal.

Dismorfologi yang ditemukan diantaranya adalah 3 siswa (23,1%) dengan downturned mouth; 3 siswa (23,1%) dengan palatum letak tinggi; 3 siswa (23,1%) dengan lidah yang besar; mulut besar, mulut kecil, dan bibir kecil (small lips) masing-masing dengan frekuensi 1 (7,7%). Bentuk mulut yang normal dijumpai pada 5 (38,5%) dari 13 siswa

Untuk dismorfologi leher, 1 siswa (7,7%) dengan webbing neck, dan ditemukan 12 siswa (92,3%) dengan bentuk yang normal. Pada pemeriksaan dismorfologi thorax, ditemukan bunyi jantung presistolik pada 1 siswa (7,7%) dan 12 siswa (92,3%) dengan bentuk thorax yang normal. Tidak ditemukan kelainan dismorfologi abdomen pada siswa.

Untuk kelainan dismorfologi punggung ditemukan 2 siswa (15,4%) dengan kifosis, scoliosis ditemukan pada 1 siswa (7,7%), dan 11 siswa (84,6%) dengan bentuk normal;

1 siswa (14,3%) dengan makroorkidisme; dan 1 siswa (14,3%) dengan mikroorkidism. Ukuran testes normal ditemukan pada 5 siswa (71,4%).

Untuk kelainan dismorfologi pada ekstremitas atas, 5 siswa (38,5%) dengan jari-jari tangan yang pendek; 4 siswa (30,8%) dengan *clinodactily*; 3 siswa (23,1%) dengan rajah tangan kera; 3 siswa (23,1%) dengan variasi rajah tangan; 2 siswa (15,4%) dengan kelainan hipotonik; *camptodactily*, *small fingers*, *stubby fingers*, dan *variant finger unilateral* didapatkan masing-masing dengan frekuensi 1 (7,7%). Ditemukan 2 siswa (15,4%) dengan kondisi normal.

Sedangkan untuk ekstremitas bawah, 3 siswa (23,1%) dengan sandal gap; 4 siswa (30,8%) dengan *pes planus*; *deviated first toe*, hipotonik, dan *short join toe*

ditemukan pada masing-masing frekuensi (7,7%). 3 siswa (23,1%) ditemukan dengan bentuk yang normal.

2 siswa (15,4%) dijumpai dengan syhnophyris dan sisanya 11 siswa (84,6%) ditemukan dengan rambut, kuku, serta kulit yang normal.

Tabel-18 Frekuensi dan persentase hasil analisa nilai IQ siswa dengan sindroma Down

No.	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Low average</i>	1	7,7
<i>Moderate</i>	12	92,3

Dari tabel diatas, dapat diketahui bahwa level intelektual untuk siswa dengan sindroma Down adalah, 1 (7,7%) siswa dengan tingkat intelektual rata-rata bawah; 12 (92,3%) siswa dengan retardasi mental sedang.

Hasil analisa pemeriksaan fisik pada 1 siswa dengan kelainan kromosom addisi 9p di SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009

Hasil pemeriksaan fisik dapat diketahui bahwa siswa dengan kelainan kromosom 46, XY, add (9p) memiliki tampilan dismorfik berupa telinga menonjol, hipoplastik lobulus telinga, tragus telinga berjumlah dua (*bifid ears tragus*), dan hidung berbentuk tubular. Sedangkan bentuk kepala, mata, mulut, leher, thorax, abdomen, punggung, ekstremitas atas, ekstremitas bawah, rambut, kulit, dan kuku masih dalam batas normal.

Untuk tingkat intelektual siswa, hasil analisa skor IQ, siswa tersebut tergolong kedalam retardasi mental ringan dengan skor IQ 65.

Hasil analisa pemeriksaan fisik pada 1 siswa dengan kelainan kromosom delesi 18 di SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009

Siswa dengan kelainan kromosom 46, XX, del (18) (q21.3→qter) memiliki tampilan dismorfik berupa kepala berbentuk brakisefali, wajah datar, *tile face*, hiperplasia wajah bagian tengah, rahang besar, mata upslanting, telinga letak rendah, telinga berputar kebelakang, jembatan hidung mencekung, *anteverted nostrils*, murmur diastolic, skoliosis, *clinodactily*, dan hypoplasia kuku. Sedangkan kondisi mulut, leher, abdomen, genitalia, dan ekstremitas bawah dalam keadaan normal.

Untuk tingkat intelektual siswa, hasil analisa skor IQ, siswa tersebut tergolong ke dalam retardasi mental sedang dengan skor IQ 43.

BAB 5

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa dari 75 siswa retardasi mental terdapat 29 siswa (38,7%) dengan hasil karyotyping 46, XX, dan 31 siswa (41,3%) dengan hasil karyotyping 46, XY. Selain itu, didapatkan 13 siswa (17,3%) dengan kelainan sindroma Down, dan kelainan kromosom struktural ditemukan pada 2 siswa (2,7%) yaitu 1 siswa (1,3%) dengan hasil kromosom dan FISH berupa 46, XX, del (18) (q21.3→qter). Ditemukan juga kelainan kromosom pada lengan pendek kromosom 9 yaitu 46, XY, add (9p) pada 1 siswa (1,3%).

Dari data yang dicantumkan tersebut diatas, siswa dengan tampilan dismorfik dan mengalami retardasi mental tanpa adanya kelainan tingkat kromosom adalah mungkin dikarenakan cryptic translokasi kromosomal sehingga menyebabkan delesi atau duplikasi subtelomerik submikroskopik/kelainan gen tunggal.⁹

Hasil pemeriksaan fisik siswa retardasi mental secara keseluruhan setelah dilakukan penghitungan dan analisis diantaranya yang paling banyak ditemukan kelainan adalah 13 siswa (17,3%) dengan brakisefali; 9 siswa (12,0%) dengan dahi lebar; 8 siswa (10,7%) dengan wajah asimetri; 6 siswa (8,0%) dengan wajah panjang; 33 siswa (44,0%) dengan mata *upslanting*; 13 siswa (17,3%) dengan *telecanthus*; 8 siswa (10,7%) dengan hipertelorisme; 25 siswa (33,3%) dengan telinga menonjol; 17 siswa (22,6%) dengan telinga letak rendah; 7 siswa (9,3%) dengan mikrotia; 9 siswa (12,0%) dengan jembatan hidung mencekung; 7 siswa (9,3%) dengan jembatan hidung datar; 22 siswa (29,3%) dengan palatum letak

tinggi; 6 siswa (8,0%) dengan mulut *downturned*; 7 siswa (9,3%) dengan garis rambut belakang letak rendah; 3 siswa (4,0%) dengan jarak puting melebar; 7 siswa (9,3%) dengan skoliosis; 16 siswa (21,3%) dengan makroorkidisme; 20 siswa (26,7%) dengan *clinodactily*; 12 siswa (16%) dengan kelainan rajah tangan; 10 siswa (13,3%) dengan jari tangan yang pendek; 9 siswa (12,0%) dengan hipotonik; 7 siswa (9,3%) dengan *tapering fingers*; 22 siswa (29,3%) dengan *sandal gap*; 5 siswa (6,7%) dengan *pes planus*; 8 siswa (10,7%) dengan alis mata menyambung. Untuk nilai IQ, 8 siswa (10,7%) dengan tingkat intelektual diperbatasan/borderline; 2 siswa (2,7%) dengan tingkat intelektual dibawah rata-rata; 35 siswa (46,7%) dengan retardasi mental ringan; 29 siswa (38,7%) dengan retardasi mental sedang; dan 1 siswa (1,3%) dengan retardasi mental berat.

Terdapatnya tambahan satu kromosom pada kromosom nomor 21 dikenal dengan istilah sindroma Down. ⁶ Angka kejadian sindrom Down rata-rata diseluruh dunia adalah 1 per 700 kelahiran, dan kelainan kromosom seperti sindrom Down merupakan penyebab genetik retardasi mental yang paling sering. ^{32, 33} Pada penelitian ini, kami menemukan 13 siswa (17,3%) dengan sindrom Down.

Hasil pemeriksaan fisik siswa dengan sindroma Down setelah dilakukan analisis dengan menggunakan microsoft excell adalah bahwa ditemukan 6 siswa (46,2%) dengan brakisefali, 13 siswa (100,0%) dengan mata *upslanting*, 2 siswa (15,4%) dengan hipertelorisme, 7 siswa (53,8%) dengan kelainan telinga berupa telinga letak rendah, 2 siswa (15,4%) dengan mikrotia, 6 siswa (46,2%) dengan jembatan hidung datar, 1 siswa (7,7%) dengan hidung kecil, 5 siswa (38,5%)

dengan mulut yang normal, namun terdapat kelainan lain pada mulut berupa 3 siswa (23,1%) dengan *downturned mouth*, 3 siswa (23,1%) dengan palatum letak tinggi, 3 siswa (23,1%) dengan lidah yang besar, dan 1 siswa (7,7%) dengan mulut kecil. Hampir semua siswa sindroma down atau 12 siswa (92,3%) memiliki leher yang normal, walaupun ditemukan *webbing neck* pada 1 siswa (7,7%). Terdapat 1 siswa yang terdengar bunyi jantung berupa presistolik beat yang menandakan mungkin terdapat kelainan jantung. Kondisi abdomen dalam batas normal untuk seluruh siswa. 11 siswa (84,6%) memiliki punggung yang normal walaupun dapat dijumpai 2 siswa (15,4%) dengan kifosis dan 1 siswa (7,7%) dengan skoliosis. *Macroorchidism* terjadi pada 1 siswa (14,3%), *mikroorchidisme* pada 1 siswa (14,3%), dan yang lainnya 5 siswa (71,4%) dalam keadaan testis yang normal. Jari tangan yang pendek ditemukan pada 5 siswa (38,5%), *clinodactily* pada 4 siswa (30,8%), kelainan rajah tangan berupa simian crease pada 3 siswa (23,1%) dan variant simian crease pada 3 siswa (23,1%). *Sandal gap* ditemukan pada 9 siswa (69,2%) walaupun masih terdapat kelainan ekstremitas yang lain seperti 4 siswa (30,8%) dengan telapak kaki yang datar. Untuk kelainan pada rambut, kulit, dan kuku hanya ditemukan 2 siswa (15,4%) dengan alis mata yang menyambung sedangkan 11 siswa yang lain masih dalam keadaan normal.

Tampilan dismorfik pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan pola temuan-temuan klinis pasien dengan sindroma Down, tanda-tanda diagnostik yang berguna diantaranya adalah *brachycephaly*, *microtia*, dan pada pemeriksaan radiografi didapatkan bintik Brushfield dan index illium dan acetabular yang rendah.³⁴ Komplikasi yang banyak ditemukan diantaranya adalah permasalahan

gastrointestinal dan jantung.³⁴ Namun, secara garis besar penderita ini dengan mudah bisa dilihat yaitu wajah yang khas dengan mata sipit yang membujur keatas, jarak kedua mata yang berjauhan dengan jembatan hidung yang rata, hidung yang kecil, mulut kecil dengan lidah yang besar sehingga cenderung dijulurkan dan telinga letak rendah. Tangan dengan telapak yang pendek dan biasanya mempunyai rajah telapak tangan yang melintang lurus (horizontal/ tidak membentuk huruf M), jari pendek-pendek, biasanya jari ke 5 sangat pendek hanya mempunyai 2 ruas dan cenderung melengkung. tubuh pendek dan cenderung gemuk.²³

Gejala yang biasanya merupakan keluhan utama dari orang tua adalah retardasi mental, biasanya IQ antara 50-70. Tetapi kadang-kadang IQ bisa sampai 90 terutama pada kasus-kasus yang diberi latihan.²³ Pada penelitian ini, untuk nilai IQ penderita sindroma Down, ditemukan 12 siswa (92,3%) dengan retardasi mental sedang, dan 1 siswa (7,7%) dengan tingkat intelektual *low average* atau dibawah rata-rata. Range yang biasa digunakan sebagai score standar dan level intelektual adalah, untuk *low average* atau dibawah rata-rata antara 80-89, *borderline*/perbatasan antara 70-79, retardasi mental kelas ringan/*mild* antara 50-69, retardasi mental kelas sedang/*moderate* antara 40-49, retardasi mental kelas berat/*severe* antara 20-39, dan retardasi mental kelas sangat berat/*profound* dengan nilai IQ kurang dari 20.⁹

1 siswa (1,3%) ditemukan dengan hasil karyotyping 46, XX, del (18) (q21.3→qter) yaitu terjadi delesi pada lengan panjang kromosom 18 regio 2 band 1 serta sub band 3. Delesi kromosom 18q sendiri memiliki estimasi frekuensi

kejadian sekitar 1/40.000 kelahiran.³⁵ Pada umumnya pasien dengan delesi kromosom 18 memiliki tipikal temuan klinis yang berbeda-beda derajatnya tergantung dari besarnya delesi tersebut terjadi.³⁶

Tabel 19. Perbandingan antara tampilan dismorfik pasien dengan delesi 18

Hasil penelitian	Tampilan dismorfik berdasarkan literatur
Hiperplasia <i>midface</i>	Hipoplasia <i>midface</i>
<i>Brachycephaly</i>	<i>Frontal bossing</i>
<i>Tile face</i>	<i>Carplike mouth</i>
Wajah datar	Hipoplasia genital
Rahang besar	<i>Deep set eyes</i>
Mata <i>upslanting</i>	Mikrosefali
Telinga letak rendah	Telinga prominent
Telinga berotasi kebelakang	<i>Club foot</i>
Jembatan hidung mencekung	<i>Short thumbs</i>
<i>Anteverted nostrils</i>	Hipotonia
Scoliosis	Gangguan pendengaran
Murmur diastolic	Gangguan jantung
<i>Clinodactily</i>	Kelainan kulit, kuku
Hipoplasia kuku	

Dari tabel diatas, beberapa manifestasi klinis yang cenderung konstan ditemui antara lain retardasi mental, perkembangan yang terhambat, defisiensi pertumbuhan, dismorfik wajah seperti hipoplasia *midface*, *frontal bossing*, *carplike mouth*, anomali ekstremitas, dan hipoplasia genital.³⁷ Beberapa gejala lain yang mungkin dialami adalah *deep-set eyes*, mikrosefali, telinga prominent, *clubfoot*, *short thumbs*, hipotonia, gangguan pendengaran, gangguan jantung, dan beberapa manifestasi kulit.³⁸ Delesi pada band 18q21.3 ini bertanggung jawab terhadap terjadinya sindroma delesi (18q) tipikal.³⁹ Tampilan-tampilan dismorfik yang kami temukan pada siswa ini terlihat berbeda dari apa yang didapatkan dari literatur, berupa *brachycephaly*, wajah datar, *tile face*, hiperplasia pada mid face,

dagu besar, mata *upslanting*, telinga letak rendah dan berputar ke belakang, jembatan hidung mencekung, lubang hidung terlihat, terdengar bunyi jantung diastolik murmur, skoliosis pada tulang belakang, *clinodactily*, dan hipoplasia kuku. Hal ini mungkin dikarenakan besarnya delesi yang terjadi pada setiap pasien berbeda-beda besarnya. Untuk tingkat intelektual, pasien dengan delesi kromosom 18 memiliki nilai IQ kurang dari 70, dan terdapat beberapa problem tingkah laku seperti hiperaktif dan agresif.³⁸ Pada penelitian ini, siswa memiliki nilai IQ 43 atau setelah diklasifikasikan maka tergolong kedalam retardasi mental sedang.

1 siswa (1,3%) ditemukan dengan kelainan add 9p yang mengindikasikan bahwa terdapat material tambahan pada kromosom tersebut yang tidak diketahui asalnya dan dapat terjadi pada regio kromosom atau band kromosom tersebut. Simbol add tidak menyatakan mekanisme yang jelas/khusus dan oleh karena itu pemeriksaan lebih lanjut sangat direkomendasikan.⁴⁰ Analisis M-FISH merupakan metode pemeriksaan yang mungkin dapat sangat berguna untuk mengidentifikasi tambahan materi yang tidak diketahui asalnya dan terdapatnya kromosom rearrangement.⁴¹ Metode lain yang dapat digunakan adalah dengan *microarray comparative genomic hybridisation* (microarray CGH) menggunakan genomic DNA dengan resolusi rata-rata 1 MB.⁴² Tambahan materi yang menempel pada band terminal akan selalu memicu terjadinya peningkatan panjang dari lengan kromosom. Tetapi materi tambahan (unknown material) yang menggantikan segmen kromosom dapat menghasilkan baik peningkatan atau penurunan panjang lengan kromosom, tergantung dari ukuran extra materialnya.

Tampilan dismorfik yang didapatkan diantaranya adalah telinga menonjol/prominent, hipoplasia lobulus telinga kiri, 2 buah tragus telinga, dan hidung berbentuk tubular. Tingkat intelektual untuk siswa dengan addisi lengan panjang kromosom 9 adalah tergolong retardasi mental ringan, dimana berdasarkan klasifikasi AAMR, retardasi mental ringan memiliki skor IQ antara 50-70.

BAB 6

KESIMPULAN

Kelainan kromosom yang ditemukan pada penelitian ini diantaranya adalah dari 75 siswa dengan retardasi mental didapatkan 13 siswa dengan sindrom Down, 1 siswa dengan delesi kromosom 18, dan 1 siswa dengan addisi kromosom 9. Sehingga dapat difrekuensikan yaitu sindrom Down 17,3% (13/75), dan kelainan kromosom struktural sebesar 2,7% (2/75) yaitu, delesi kromosom 18 dan addisi kromosom 9,

Pemeriksaan fisik dari siswa dengan sindrom Down menampakkan wajah yang khas dengan tampilan dismorfik yang relatif banyak ditemukan pada siswa, yaitu, *brachycephaly*, mata sipit membujur keatas/*upslanting eyes*, hipertelorisme, telinga letak rendah dan kecil/*mikrotia*, jembatan hidung yang datar dengan hidung yang kecil, mulut kecil dengan lidah yang besar serta palatum letak tinggi, kelainan rajah tangan atau yang dikenal dengan simian crease, jari-jari tangan pendek dan cenderung melengkung/*clinodactily*, terdapat jarak antara jari kaki pertama dan kedua atau *sandal gap*, telapak kaki datar serta mengalami retardasi mental.

Sementara pada siswa dengan delesi pada kromosom 18 menampakkan tampilan dismorfik berupa *brachycephaly*, wajah datar/kehilangan kekonveksitasan wajah, *tile face*, hiperplasia pada midface, rahang bawah besar, mata sipit membujur keatas, telinga letak rendah dan berputar kebelakang, jembatan hidung mencekung, lubang hidung anteverted, terdengar bunyi jantung

abnormal, skoliosis, dengan jari-jari tangan cenderung melengkung, dan hipoplasia kuku.

Siswa dengan kelainan kromosom berupa addisi pada kromosom 9 menampilkan tampilan dismorfik diantaranya adalah telinga yang menonjol/*prominent*, lobulus telinga mengalami hipoplasia, memiliki 2 tragus telinga, dan hidung berbentuk tubular.

Selain itu masih terdapat 60 siswa yang mengalami retardasi mental yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya berdasarkan pemeriksaan kromosom saja. Hal tersebut memerlukan pemeriksaan lebih lanjut, dan ada kemungkinan bahwa retardasi mental yang terjadi dikarenakan faktor non-genetik.

Didapatkan kesesuaian antara tampilan klinis siswa dengan sindrom Down pada penelitian ini dengan data klinis yang didapatkan berdasarkan literatur. Namun, untuk kelainan kromosom yang lain (46, XX, del (18) (q21.3→qter) hanya ditemukan beberapa persamaan saja dalam tampilan klinisnya, dan bahkan terdapat kelainan yang belum didapatkan data klinik didalam literatur, 46, XY, add (9p).

DAFTAR PUSTAKA

1. Mueller RF, Young ID. Emery's elements of medical genetics. 12th ed. London: Churchill Livingstone; 2001.
2. Faradz MH. Cytogenetic analysis and genetic counseling. In: Faradz MH, Juniarto AZ, Darmana E, editors. The Indonesian course in genetic counseling. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003.
3. National Human Genome Research Institute. NHGRI: Chromosome abnormalities. [online]. 2008 Oct 14 [cited 2009 Jan 20]. Available from: <http://www.genome.gov/11508982>
4. Lu XY, Phung MT. Genomic imbalances in neonates with birth defects: High detection rates by using chromosomal microarray analysis. *American Academy of Pediatrics* [online] 2008 Dec 01 [cited 2009 Jan 20]. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/122/6/1310>
5. Smithson SF, Winte RM. Diagnosis in dysmorphology : clues from the skin. *British Journal of Dermatology* [online] 2004 Nov [cited 2009 Jan 20]; 151(5): pp. 953-960. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com>
6. Kingston HM. ABC of clinical genetics. 3rd ed. [e-book]. London: BMJ Books; 2002.
7. Lugtenberg D, Brouwer APM, Kleefstra T, Oudakker AR, Frints SGM, Stumpel CTRMS, et al. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J. Med. Genet* 2006; 43: pp.362-370.
8. American Association on Mental Retardation. The AAMR definition of mental retardation. Washington DC: AAMR; 2002.
9. Faradz MH. Fragile X mental retardation and fragile X chromosomes in the Indonesian population. Ph.D thesis. University of New South Wales Sydney; 1998: pp.45-46.
10. Smithson SF, Winte RM. Diagnosis in dysmorphology : clues from the skin. *British Journal of Dermatology* [online] 2004 Nov [cited 2009 Jan 20]; 151(5): pp. 953-960. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com>
11. Children's Specialists, Division of Genetics. Genetics and dysmorphology. [online]. 2009 [cited 2009 Jan 20]. Available from: <http://www.childrenspecialists.com/body.cfm?id=750>
12. Basic dysmorphology. In: A Nursing assessment of children for the detection of genetic disorders and birth defects (Appendix C). 2009 [cited 2009 Jan 20]. Available from: <http://www.usd.edu/med/som/genetics/curriculum/2EDYSMO5.htm>
13. Sadler TW. Langman's medical embryology. 7th ed. Jakarta: EGC; 2000.
14. Reardon W. The Bedside dysmorphologist. New York (NY): Oxford University Press; 2008.
15. Sutherland GR, Gardner RJM. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 3rd ed. [e-book]. New York (NY): Oxford University Press; 2004.

16. Faradz MH. Pendekatan seluler dan molekuler. Dipresentasikan pada upacara penerimaan jabatan guru besar pada fakultas kedokteran universitas Diponegoro. Semarang; 2004.
17. Mila M, Bel CS. Genes responsables for nonspecific mental retardation. *Molecular Genetics and Metabolism* 2001; 72 (2): pp. 104-108
18. Biesecker LG. The end of the beginning of chromosome ends. *Am J Med Genet* 2002 Feb 1; 107: pp. 263-266.
19. Biasini FJ, Grupe L, Huffman L, Bray NW. Mental retardation: A Symptom and a syndrome. In: Netherton, Holmes D, Walker CE, editors. *Comprehensive textbook of child and adolescent disorders*. New York: Oxford University Press; 2007.
20. Holland AJ. Classification, diagnosis, psychiatric assessment, and needs assessment. In: Gelder MG, López-Ibor JJ, Andreasen N, editors. *New Oxford textbook of psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2000.
21. Goldman HH. *Review of general psychiatry*. 5th ed. New York (NY): Lange Medical Books; 2000.
22. Kaski M. Aetiology of mental retardation: General issues and prevention. In: Gelder MG, López-Ibor JJ, Andreasen N, editors. *New Oxford textbook of psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2000.
23. Kay J, Tasman A. *Essentials of psychiatry*. England: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
24. Faradz MH. Pengantar sitogenetika, genetika molekuler dan alat bantu konseling genetika. Semarang: Laboratorium Bioteknologi Kedokteran Fakultas kedokteran UNDIP, 2000. pp.8-12.
25. *Kamus kedokteran dorland*. 29th ed. Jakarta: EGC; 2005.
26. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements morphology: Standard of terminology for the head and face. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: pp. 6–28.
27. Hall BD, Graham JM Jr., Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: Standard Terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: pp. 29–39.
28. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall J, M_ehes K, Patton M, Stevenson R. Elements of morphology: Standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: pp. 61–76.
29. Carey JC, Cohen MM Jr., Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: Standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: pp. 77–92.
30. Hunter A, Frias J, Gillessen-Kaesbach G, HughesH, Jones K, Wilson L. Elements of morphology: Standard terminology for the ear. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: pp. 40–60.
31. Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: Standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: pp. 93–127.
32. Connor JM, Ferguso-Smith MA. *Essentials medical genetics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1993. p.206

33. Faradz MH, Armalina D, Ngestiningsih D, Juniarto AZ. Frekuensi fragile-X pada anak-anak retardasi mental di Kec. Semin, Kab. Gunung Kidul, D.I. Yogyakarta. *MMI* 2003; 38 (4).
34. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome abberations in man. 2nd ed. De Gruyter: New York; 2001.
35. Cody JD, Ghidoni PD, DuPont BR, Hale DE, Hilsenbeck SG, Stratton RF, et al. Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletions of chromosome 18q. *Am J Med Genet* 1999 Aug 27; 85(5): pp. 455-62.
36. Kline AD, White ME, Wapner R, Rojas K, Biesecker LG, Kamholz J, Zackai EH, Muenke M, Scott CI Jr, Overhauser J. Molecular analysis of the 18q-syndrome--and correlation with phenotype. *Am J Hum Genet* 1993 May; 52(5): pp. 895-906.
37. Barkovich JA, editors. Pediatric neuroimaging. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams& Wilkins; 2005.
38. United Leukodystrophy Foundation. 18q-syndrome. Sycamore, Illinois USA: United Leukodystrophy Foundation, Inc. [online]. [cited 2009 August 2009]. Available from: www.ulf.org
39. Epstein CJ. The consequences of chromosome imbalance. Cambridge: Cambridge University Press; 1986.
40. Shaffer LG, Tommerup N, editors. An international system for human cytogenetic nomenclature. S. Karger: Basel; 2005.
41. Nobuko K, Yoshihiko O, Atsuo O, Makoto K, Tadao F, Mitsuo K. A Case of 9p-Syndrome Identified Chromosome 20 on Chromosome 9p by M-FISH. *J-EAST* 2001; 49 (10): pp. 1045-1048.
42. Sophie B, Serdar K, Coulomb LA, Valerie M, Evelyne G, Marie-cecile A, et al. De novo monosomy 9p24.3-pter and trisomy 17q24.3-qter characterised by microarray comparative genomic hybridisation in a fetus with an increased nuchal translucency. *PRDIDM* 2006; 26 (3): pp. 206-213.

Lampiran 1

Hasil analisa kelainan dismorfik pada siswa dengan kelainan kromosom di SLB C/C1 Widya Bhakti Semarang tahun 2009

Tabel-20 Gambaran kelainan dismorfik pada siswa dengan sindroma Down

Lab code	Head					Trunks					Limbs			Skin
	general	Eyes	ears	nose	mouth	neck	thorax	abdomen	back	genitalia	arms	legs		
35	N	Upslanting Telecanthus Strabismus	Prominent	Flat nassal bridge	N	N	Pre sistolik beat	N	N	Macroorchidism	Simian crease L, variant simian crease R, clinodactily, short finger, hypotonic	Sandal gap	N	
37	Brachycephaly	Upslanting, hypertelorism	Low set	Flat nassal bridge	N	N	N	N	N	N	Stubby fingers	Sandal gap	N	
40	Brachycephaly	Upslanting	Low set	Flat nassal bridge	N	N	N	N	N	-	Simian crease L	N	N	
46	Brachycephaly	Upslanting, hypertelorism	Low set	Flat nassal bridge	Downturned mouth, small lips	N	N	N	N	-	Short finger	5th Sandal gap	N	
47	Flat mid face	Upslanting	Low set	N	N	N	N	N	N	-	Variant finger unilateral, clinodactily 5th finger, hypotonic	Sandal gap, hypotonic, short join toes	N	
53	Brachycephaly	Upslanting	Low set, cupping ears	Flat nassal bridge, flat philtrum	Downturned mouth	N	N	N	N	-	N	Sandal gap, deviated 1st toe	N	

69	N	Upslanting	N	Slight long	N	N	N	N	N	Microorchidism	N	N	N
75	Brachycephaly	Upslanting	Low set	Flat nassal bridge	Small mouth	N	N	N	N	-	Simian crease L, clinodactily	N	Synophyris
87	Flat occiput, wide forehead	Upslanting	Small ears	Depressed nssal bridge	Big tongue	Webbing neck	N	N	Kyphosis	N	Short 5th finger (2 phalanx)	Sandal gap, flat feet	N
97	N	Upslanting	Ear appandages	N	Big mouth, big tongue	N	N	N	N	N	Short fingers	Sandal gap, flat feet, pes cavus, planus	N
99	Brachycephaly	Upslanting	Small ears	N	High arched palate	N	N	N	N	-	Variant simian crease, short fingers	Sandal gap	Synophyris
102	Flat occiput, asymetric face, hypotonic	Upslanting, strabismus	Prominent, macrotia	N	Downturned mouth, high arched palate	N	N	N	Kyphosis, scoliosis	N	Clinodactily, camptodactily	Flat feet	N
103	Flat occiput	Upslanting	Low set	Small, short nose	Big tongue, high arched palate	N	N	N	N	N	Variant simian crease L, small fingers	Sandal gap	N

Tabel-21 Gambaran kelainan dismorfik pada siswa dengan kelainan kromosom add 9p

Lab code	Head						Trunks				Limbs		Skin
	general	Eyes	ears	nose	mouth	neck	thorax	abdomen	back	genitalia	arms	legs	
91	N	N	Prominent Hipoplastik lobule R Bifid tragus	Tubular shape	N	N	N	N	N	-	N	N	N

Tabel-22 Gambaran kelainan dismorfik pada siswa dengan kelainan kromosom delesi 18

Lab code	Head						Trunks				Limbs		Skin
	general	Eyes	ears	nose	mouth	neck	thorax	abdomen	back	genitalia	arms	legs	
92	Brachycephaly Flat face Tile face Hyperplasia mid face Big jaw	Upslanting	Low set Posteriorly rotated	Depressed nassal bridge Anteverted nostrils	N	N	Murmur diastolic	N	scoliosis	-	Clinodactily	N	Hypoplastic nails

