



**KARAKTERISTIK DISMORFOLOGI PADA PASIEN
DENGAN KELAINAN KROMOSOM SEKS**

LAPORAN HASIL PENELITIAN

Diajukan untuk melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh:

YUSUF SYAEFUL NAWAWI

NIM. G2A 005 199

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Akhir Penelitian

**KARAKTERISTIK DISMORFOLOGI
PADA PASIEN DENGAN KELAINAN KROMOSOM SEKS**

Disusun oleh:

YUSUF SYAEFUL NAWAWI

NIM : G2A 005 199

Laporan ini telah dipertahankan didepan penguji
pada tanggal 24 Agustus 2009 dan telah direvisi sesuai saran.

Semarang, Agustus 2009

Pembimbing

Penguji

dr.Tri Indah Winarni, M.Si.Med
NIP. 132 163 892

Prof. Sultana MH Faradz, PhD
NIP. 130 701 145

Ketua Penguji

dr. A. Zulfa Juniarto, M.Si Med, Sp.And
NIP. 132 163 896

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1: Peta genetik pada kromosom Y	4
Gambar 2: Struktur gen pada kromosom X	6
Gambar 3: Pasien dengan kariotip 45,X	26
Gambar 4: Pasien dengan kariotip 46,X,r(Y) (90%)/ 45,X (10%)X.....	27
Gambar 5: Pasien dengan kariotip 46,X,i(X)(q10) (85%)/45,X(15%),.....	30
Gambar 6: Pasien dengan kariotip 46,X,idic(Y)(q12),.....	31

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1: Hasil pemeriksaan kromosom pasien yang dengan kelainan kromosom seks.....	23
Tabel 2: Temuan kelainan dismorfologi pada pada pasien dengan kelainan kromosom seks.....	25

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR ISI	v
ABSTRAK.....	vii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan	3
1.4. Manfaat	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Kromosom seks.....	4
2.2. Patofisiologi kelainan kromosom	8
2.3. Kelainan jumlah kromosom seks.....	10
2.4. Kelainan struktur kromosom seks.....	12
2.5. Dismorfologi.....	14
2.6. Kerangka Teori	16
2.7. Kerangka Konsep	17
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	18
3.2. Desain Penelitian	18
3.3. Populasi dan Sampel	18
3.4. Pengumpulan Data	19
3.5. Variabel Penelitian	19
3.6. Cara Pengumpulan Data	19
3.7. Analisis Data	19
3.8. Definisi Operasional	19
3.9. Alur Penelitian	22

BAB IV HASIL PENELITIAN.....	23
BAB V PEMBAHASAN.....	26
BAB VI PENUTUP.....	33
DAFTAR PUSTAKA	viii
LAMPIRAN.....	xi

KARAKTERISTIK DISMORFOLOGI PADA PASIEN DENGAN KELAINAN KROMOSOM SEKS

Yusuf Syaeful Nawawi¹, Tri Indah Winarni²

Abstrak

Latar Belakang: Setiap manusia normal memiliki konstitusi kromosom normal yang bermanifestasi dengan kemunculan fenotip yang normal. Dalam peranan kemunculan fenotip secara normal, kromosom autosom maupun seks berperan penting. Kelainan dapat terjadi berupa kelainan jumlah maupun struktur. Umumnya tingkat kelainan fenotip berkaitan dengan jenis kelainan kromosom. Pemeriksaan fisik dapat mengidentifikasi kondisi dismorfik yang dapat mengarahkan pada kelainan kromosom seks. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kelainan dismorfik pada pasien dengan kelainan kromosom seks.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan metode *consecutive sampling*. Subjek dipilih dari pasien yang terdiagnosis kelainan kromosom seks di *Center for Biomedical Reseach (Cebior)* Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Jumlah subjek penelitian sebanyak 17 orang pasien.

Hasil: Dari hasil pemeriksaan fisik, dua orang pasien dengan kariotipe 45,X menunjukkan ciri fisik yang sesuai dengan sindrom Turner. Sebelas pasien dengan kariotipe mosaik Turner, empat orang ditemukan memiliki fenotip yang sesuai dengan sindrom Turner, sementara yang lain memiliki kondisi yang sangat beragam. Subjek dengan varian Klinefelter ditemukan perawakan tinggi, *fatty abdomen*, mikropenis dan mikrotestis. Subjek dengan mosaik Klinefelter menunjukkan adanya strabismus, polidaktili, jarak puting yang menjauh, mikropenis, mikrotestis dan hipospadia. Pasien dengan kariotip isodisentrik 46,X, idic(Y)(q12) ditemukan pula kondisi ambigu genitalia dan perawakan pendek. Pasien dengan kariotip 46,XX/46,XY juga ditemukan ambigu genitalia selain *cubitus valgus*, mikropenis dan kriptokidismus.

Kesimpulan: Pada kelainan kromosom seks, diperoleh kondisi fenotip yang bervariasi sesuai dengan abnormalitas kromosomnya. Pemeriksaan dismorfologi secara mendetail diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis, selain pemeriksaan kromosom yang merupakan *gold standard*-nya.

Kata kunci: Kelainan kromosom seks, gambaran dismorfik, pemeriksaan dismorfologi

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

DYSMORPHOLOGY CHARACTERISTIC ON THE PATIENTS WITH SEX CHROMOSOME ABNORMALITY

Yusuf Syaeful Nawawi¹, Tri Indah Winarni²

Abstract

Background: Normal genotype will manifest in normal phenotype features. It is called genotype phenotype correlation. Each chromosome has an important role in determining phenotype features, including sex chromosome. The abnormality is classified into numerical and structural. Generally, degree of phenotype abnormality related with the type of chromosome abnormality. By dysmorphology examination may help to find out dysmorphic feature on sex chromosome abnormality. The purpose of this study is to find out characteristic of dysmorphic features in patients with sex chromosome abnormality.

Method: This was a descriptive study with consecutive sampling method. Subjects were selected from patients who were diagnosed with sex chromosome abnormality in Cebior (Center for Biomedical Research) Medical Faculty Diponegoro University. The number of research subjects is 17 patients.

Result: From the physical examination, two patients with karyotype 45,X, showed physical characteristic as Turner syndrome. From eleven patients with turner mosaicism, four patients were found with Turner syndrome features, while the others had various dysmorphic features. On the patient with Klinefelter variant showed tall stature, fatty abdomen, micropenis and microtestis. Patient with mosaic Klinefelter showed strabismus, polydactily, wide spaced nipples, micropenis, microtestis and hypospadias. Patient with isodicentric karyotype, 46,X,idi(Y)(q12) was found ambiguous genitalia and short stature. Meanwhile, on the patient with 46,XX/46,XY also was found ambiguous genitalia beside of *cubitus valgus*, micropenis and cryptorchidismus

Conclusion: On the sex chromosome abnormalities, there are many various phenotype conditions appropriate with chromosome abnormality. Performing thoroughly dysmorphology examination is needed to determine dysmorphic condition in order to establish the diagnosis comprehensively, beside of chromosome examination as the gold standard.

Keyword : Sex chromosome abnormality, dysmorphic feature, dysmorphology examination

- (1) Undergraduate student, Faculty of Medicine Diponegoro University
- (2) Anatomy Department, Faculty of Medicine Diponegoro University

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Setiap manusia normal memiliki jumlah kromosom yang sama yaitu 46,XX pada wanita atau 46,XY pada pria. Konstitusi kromosom yang normal akan bermanifestasi dengan kemunculan fenotip yang normal, meskipun dapat terjadi variasi antarindividu akibat adanya pengaruh genetik dan lingkungan.^{1,2} Dalam peranan kemunculan fenotip secara normal, kromosom seks yaitu kromosom X dan Y memainkan peran yang penting, terutama dalam penentuan jenis kelamin^{2,3,4,5}.

Selama pembelahan sel baik mitosis maupun meiosis, dapat terjadi kesalahan yang menimbulkan kelainan kromosom. Kelainan yang terjadi dapat berupa kelainan jumlah maupun struktur yang dapat terjadi baik pada kromosom autosom maupun kromosom seks.^{1,2,6,7}

Aneuploidi kromosom seks adalah penyebab kelainan jumlah kromosom yang paling banyak ditemukan pada bayi, anak-anak dan dewasa.² Aneuploidi merupakan berkurangnya atau penambahan satu atau lebih kromosom.^{1,2,6,7} Penyebab utama kondisi aneuploid adalah gagal pemisahan (*nondisjunction*) selama proses meiosis atau mitosis.^{1,2,6} Aneuploidi juga disebabkan adanya suatu kesalahan dalam proses anafase (*anaphase lag*).^{2,6} Beberapa sindrom utama yang diakibatkan oleh mekanisme ini antara lain sindrom Turner, sindrom Klinefelter, sindrom Tripel X dan sindrom XYY.^{1,2,8}

Kelainan jumlah lain, yang cukup sering terjadi yaitu mosaikisme. Mosaikisme dapat diartikan sebagai adanya dua atau lebih garis keturunan pada satu individu atau dalam jaringan yang berbeda dalam konstitusi kromosom namun berasal dari satu zigot yaitu berasal dari asal genetik yang sama. Mosaikisme terjadi akibat *nondisjunction* yang terjadi pada awal pembelahan mitosis embrional.^{1,2,6,7} Kelainan lain yaitu kelainan struktur kromosom seks dapat berupa translokasi, delesi, duplikasi, inversi dan kromosom cincin.²

Dibandingkan dengan kelainan autosom, kelainan pada kromosom seks memiliki manifestasi klinis yang tidak terlampau berat.^{6,8} Secara umum, tingkat kelainan fenotip berkaitan dengan jenis kelainan kromosom, baik adanya tambahan maupun pengurangan materi kromosom.⁹ Sebagai ilustrasi, perkembangan skeletal yang diatur oleh gen SHOX, berlokasi pada regio pseudoautosomal pada regio Xp. Perawakan pendek dan gambaran skeletal pada sindrom Turner maupun perawakan tinggi pada kelebihan atau *supernumerary* kromosom seks bisa diakibatkan oleh kelainan pada kromosom X, berkaitan dengan gen SHOX tersebut.^{2,10,11} Kelainan struktur kromosom Y, akibat delesi yang terjadi, berkaitan dengan kondisi azoospermia, infertilitas, dan perawakan pendek.² Kondisi yang berkaitan dengan kromosom seks sering berpengaruh terhadap determinasi seks, apakah seseorang memiliki karakteristik seks pria maupun wanita, perkembangan seksual, dan fertilitas. Pada kelainan kromosom seks, adanya perubahan kromosom X atau Y dapat menghasilkan kelainan fisik dan kognitif yang bervariasi.⁹

Melakukan pemeriksaan fisik merupakan salah satu bagian dari upaya melakukan diagnosis secara menyeluruh. Dengan melakukan pemeriksaan fisik dapat membantu menemukan kondisi dismorfik akibat penyimpangan terhadap pertumbuhan dan perkembangan secara normal. Melakukan diagnosis pada sindrom kelainan kongenital bisa jadi merupakan hal yang sulit namun penting untuk memberikan keterangan yang tepat berkaitan dengan manajemen, prognosis dan resiko perulangan.

Melalui penelitian ini kami berusaha mengetahui distribusi kelainan kromosom seks dan mengamati karakteristik kelainan dismorfik yang terjadi pada pasien dengan kelainan kromosom seks di Cebior Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro mulai tahun 2004 hingga 2009.

1.2 Perumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah karakteristik fisik yang terjadi pada pasien yang mengalami kelainan kromosom seks?
2. Adakah kaitan antara kondisi dismorfik yang terjadi dengan kondisi kelainan kromosom seks?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui kelainan fisik dismorfik yang terjadi pada pasien dengan kelainan kromosom seks?

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui insidensi kelainan kromosom seks.
- b. Mengetahui karakteristik fisik fenotip pasien dengan kelainan kromosom seks.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk :

1. Memberikan informasi mengenai karakteristik fisik dismorfik pada kelainan kromosom seks.
2. Memberikan sumbangan informasi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kromosom Seks

Kromosom X dan Y telah diketahui sebagai kromosom seks karena perannya yang sangat penting dalam penentuan jenis kelamin.^{1,2} Penentuan jenis kelamin, yang tergantung pada komplemen kromosom seks pada embrio, didahului dengan tahapan molekuler yang mengarahkan pertumbuhan sel benih, migrasinya ke rigi urogenital, dan pembentukan testis, dengan keberadaan kromosom Y (46,XY) atau ovarium dengan ketiadaan kromosom Y dan keberadaan kromosom X (46,XX).⁵

Function	Copy number	Genes	PAR	Genes	Copy number	Function
Transcription factor - sex determination	1	<i>SRY</i>	1	<i>RPS4Y</i> <i>ZFY</i>	1 1	Protein of small ribosomal subunit Zinc finger transcription factor
Testis transcript 1 Cyclin B binding protein	m m	<i>TTY1</i> <i>TSPY</i>	2	<i>PCDHY</i>	1	Protocadherin - cell adhesion
Protein tyrosine phosphatase Testis transcript 1 Testis transcript 2 Cyclin B binding protein	m m m m	<i>PRY</i> <i>TTY1</i> <i>TTY2</i> <i>TSPY</i>	3 4A	<i>PRKY</i> <i>AMELY</i>	1 1	Ser/Thr protein kinase Tooth enamel formation
			4B	Centromere		
			5	<i>USP9Y</i> <i>DBY</i> <i>UTY</i> <i>TB4Y</i>	1 1 1 1	Deubiquinating enzyme DEAD-box - RNA helicase TPR-motif Actin sequestration
Chromodomain protein Membrane transport protein	m m	<i>CDY</i> <i>XKRY</i>		<i>VCY</i>	2	Variable charged protein
				<i>SMCY</i> <i>EIF1AY</i>	1 1	Transcription factor Translation initiation factor
Protein tyrosine phosphatase Testis transcript 2	m m	<i>PRY</i> <i>TTY2</i>	6	<i>RBMY</i> <i>RBMY</i>	30 30	RNA-binding protein RNA-binding protein
RNA-binding protein Basic protein Protein tyrosine phosphatase Chromodomain protein	4 m m m	<i>DAZ</i> <i>BPY2</i> <i>PRY</i> <i>CDY</i>				
Y-chromosome genes not found on the X			7	Heterochromatin		
			PAR	Y-chromosome genes with homologs on the X		

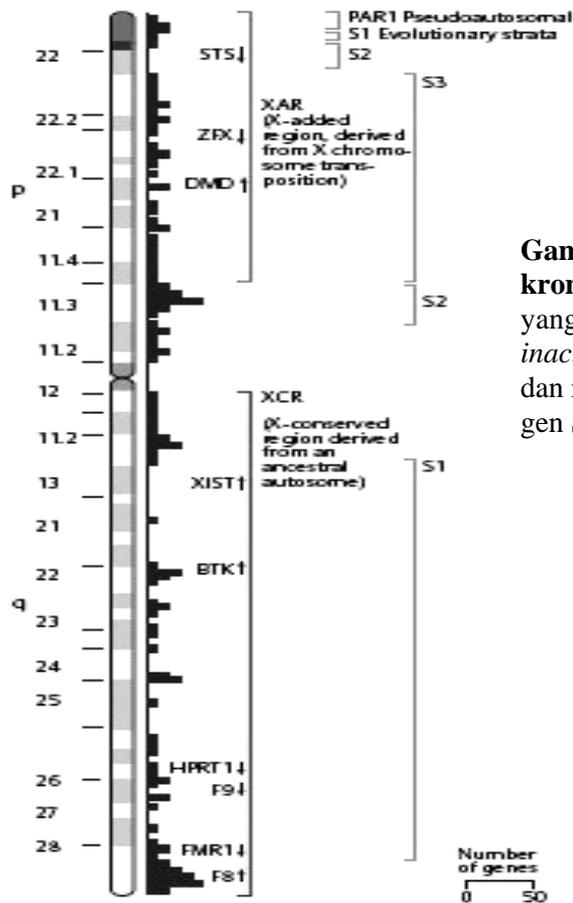
Gambar 1. Peta genetik pada kromosom Y. Gen spesifik pada kromosom Y pada sebelah kiri, sedangkan gen yang homolog dengan kromosom X pada sebelah kanan.¹³

Kromosom Y

Kromosom Y lebih kecil dari pada kromosom X dan membawa sedikit gen yang memiliki peran fungsional yang penting.^{1,2,12} Kromosom Y terdiri dari kurang lebih 58 juta pasang basa dan merupakan 2 % dari total DNA dalam sel. Kromosom Y diperkirakan terdiri dari antara 70 hingga 200 gen.¹² Kromosom Y terdiri dari beberapa regio yang berbeda. Meliputi regio pseudoautosomal pada bagian distal lengan panjang dan pendek, PAR1 and PAR2.^{2,13} Regio heterokromatik pada lengan panjang dan regio di antara PAR1 dan PAR2, yang disebut dengan MSY (*Male Specific Region*). Regio ini mengandung beberapa gen yang diekspresikan pada banyak organ dan beberapa yang hanya diekspresikan pada testis.²

Gen SRY yang merupakan penentu jenis kelamin laki-laki, berlokasi pada lengan pendek dari kromosom Y regio MSY.² Gen ini memegang peranan kunci dalam perkembangan testis.¹⁴ Gen lain pada lengan panjang kromosom Y diketahui penting dalam mengatur spermatogenesis yaitu gen-gen AZF (*Azoospermia Factor*) antara lain DAZ, RBMY, USP9Y dan HSFY1.^{2,15} Keberadaan kromosom Y yang utuh menjadikan jenis kelamin laki-laki, berapapun jumlah kromosom X yang ada. Ketiadaan kromosom Y menghasilkan perkembangan wanita.¹

Pada beberapa kelainan mutasi pada gen SRY ditemukan pada disgenesis gonad murni di mana memunculkan fenotip wanita namun dengan kariotip 46,XY. Pada orang yang mengalami kelainan tersebut terdapat *streak gonad* bilateral dengan struktur duktus Mulleri yang masih dipertahankan, tuba fallopi serta uterus.⁵ Pada kelainan dengan translokasi gen SRY pada kromosom X selama meiosis paternal menjelaskan perkembangan testis pada 90% laki-laki dengan kariotip XX.⁵ Kelainan pada gen-gen *azoospermia factor* (AZF) dapat mengakibatkan infertilitas pada pria.^{2,15} Keberadaan kromosom Y pada pasien dengan sindrom Turner merupakan faktor risiko perkembangan gonadoblastoma. Hal ini diduga karena adanya lokus yang rentan terhadap gonadoblastoma (GBY).^{2,16}



Gambar 2. Struktur gen pada kromosom X, terlihat beberapa gen yang menjadi *landmark*, XIST (*X-inactive-specific transcript*), FMR1 dan regio PAR1 yang mengandung gen SHOX.²⁷

Kromosom X

Kromosom X terdiri dari 155 juta pasang basa dan merupakan 5% dari total DNA dalam genom manusia.^{3,9} Pria memiliki satu kromosom X dan satu kromosom Y sedangkan wanita memiliki dua kromosom X. pada awal perkembangan embrio pada wanita, salah satu dari kromosom secara acak dan menetap diinaktivasi dalam sel somatik. Fenomena ini disebut inaktivasi kromosom X atau lionisasi. Proses inaktivasi kromosom X terjadi secara acak pada sel tubuh dan diatur oleh gen XIST (*X-inactive-specific transcript*) yang berada di pusat inaktivasi X (XIC) pada pita Xq13.^{2,6,9,18} Suatu kelainan dapat terjadi pada proses inaktivasi tersebut, yaitu *skewed X-inactivation*, di mana proses yang seharusnya terjadi acak, menjadi tidak acak namun nyaris seragam hanya pada salah satu kromosom X untuk hampir semua sel tubuh.

Proses ini mengakibatkan terjadinya peningkatan risiko terjadinya kanker pada wanita.^{2,17}

Mirip dengan kromosom Y, pada kromosom X terdapat regio pseudoautosomal yang mengandung gen-gen yang lolos dari inaktivasi X. Salah satu gen yang terletak pada regio pseudoautosomal tepatnya pada PAR 1 adalah gen SHOX. SHOX merupakan gen yang terdapat pada kromosom X dan kromosom Y. SHOX berperan dalam ekspresi protein yang mengatur aktivitas gen lain, menghasilkan protein yang dikenal sebagai faktor transkripsi. SHOX berperan selama perkembangan embrio untuk mengontrol pembentukan struktur tubuh. Secara spesifik protein SHOX peranannya penting dalam perkembangan tulang, terutama dalam pertumbuhan dan maturasi tulang lengan dan tungkai.^{9,10,19} Penemuan gen ini memberikan pandangan baru mengenai kondisi perawakan pendek dan kondisi skeletal pada sindrom Turner maupun perawakan tinggi pada kelebihan jumlah atau *supernumerary* kromosom seks.

Ada sejumlah gen pada kromosom X yang mempengaruhi intelegensi. Pada mutasi yang terjadi pada kromosom X yaitu pada gen MRX berkaitan dengan retardasi mental terpaut kromosom X.²¹ Gen FMR1 pada lengan panjang kromosom X, berperan dalam memberikan instruksi dalam produksi protein yang disebut *fragile X mental retardation 1*, atau FMRP. Protein ini bermanfaat dalam perkembangan dan plastisitas sinaps sel syaraf yang penting dalam proses belajar serta memori. Kelainan yang terjadi seperti pada sindrom Fragile X menimbulkan gangguan perkembangan meliputi kesulitan belajar dan gangguan kognitif.⁹

Kelainan lain yang berhubungan dengan FMR1 adalah kegagalan ovarium dini (*premature ovarian failure*) berupa amenorrhea yang berkaitan dengan peningkatan kadar serum gonadotropin sebelum usia 40 tahun. Gen lain yang berkaitan dengan kondisi kegagalan ovarium dini antara lain gen POF pada Xq21.1-q21.2 dan DIAPH2 pada Xq21.33.⁹

2.2 Patofisiologi Kelainan Kromosom

Kelainan kromosom yang banyak ditemui dalam klinik berasal dari kelainan selama pembentukan sel benih, terutama saat meiosis selama gametogenesis. Selain itu dapat juga terjadi poszigotik, pembelahan mitosis selama masa embrio yang dapat menghasilkan kondisi mosaikism.²²

Meiosis bertujuan untuk mereduksi jumlah kromosom pada sel punca gonad dari kondisi diploid ($2n=46$) menjadi haploid pada gamet ($n=23$). Meiosis terdiri dari dua tahap, yaitu meiosis I dan II, meiosis I secara umum terdiri dari tiga tahap, sinapsis, pindah silang (*crossing over*), dan pemisahan (*disjunction*).²²

Kondisi patologis pada kromosom dapat muncul pada proses *disjunction*, yaitu pada kondisi *nondisjunction* dan malsegregasi.²² *Disjunction* merupakan segregasi normal pada kromosom homolog atau kromatid ke arah kutub pada saat pembelahan meiosis dan mitosis. *Nondisjunction* merupakan kegagalan proses tersebut, dan dua kromosom atau kromatid akan kearah hanya salah satu kutub.^{1,2,7} *Nondisjunction* terjadi secara spontan; proses molekuler yang mendasarinya secara tepat belum banyak diketahui. *Nondisjunction* lebih sering terjadi pada fase meiosis I. *Nondisjunction* pada meiosis menghasilkan gamet dengan 22 atau 24 kromosom, di mana setelah fertilisasi dengan gamet normal akan menghasilkan zigot trisomi atau monosomi. *Nondisjunction* merupakan penyebab aneuploidi yang paling sering.⁷

Penyebab lain dari kondisi aneuploidi adalah *anaphase lag*. *Anaphase lag* merupakan kegagalan kromosom atau kromatid untuk bergabung menjadi satu dalam nucleus sel anakan mengikuti pembelahan sel, sebagai hasil dari keterlambatan perpindahan (*lagging*) selama anafase. Kromosom yang tidak masuk dalam nucleus sel anakan akan hilang.⁶

Kelainan kromosom dapat terjadi pada tahap poszigotik, berupa kelainan *nondisjunction* pada pembelahan mitosis sel pada embrio yang dapat menghasilkan kondisi mosaikisme. Mosaikisme dapat diartikan sebagai adanya dua atau lebih garis keturunan pada satu individu atau dalam jaringan yang berbeda dalam konstitusi kromosom namun berasal dari satu zigot yaitu

berasal dari asal genetik yang sama. Mutasi poszigotik menghasilkan mosaik dengan dua (atau lebih) *cell line* yang berbeda secara genetik. Mosaikisme berasal dari *nondisjunction* yang terjadi pada awal pembelahan mitosis embrional dengan keberadaan lebih dari satu garis keturunan. Mosaikisme dapat terjadi pada jaringan sel somatik maupun sel benih.^{1,2,6,22}

Kelainan yang berkaitan dengan struktur kromosom bisa disebabkan oleh kerusakan DNA (oleh karena radiasi, bahan kimia) atau akibat dari mekanisme rekombinasi. Pada fase G_2 pada siklus sel, kromosom terdiri dari dua kromatid. Kerusakan pada tahap ini bermanifestasi sebagai kerusakan kromatid, mengenai salah satu dari dua kromatid. Kerusakan pada fase G_1 bila tidak diperbaiki sebelum fase S, muncul sebagai kerusakan kromosom, mengenai kedua kromatid. Namun sel memiliki mekanisme enzim yang berfungsi mengenali dan memperbaiki kerusakan kromosom. Perbaikan dapat berupa penggabungan pada ujung kedua bagian kromosom atau menutupi ujung yang rusak dengan telomere. Mekanisme *checkpoint* siklus sel normalnya mencegah sel dengan kerusakan kromosom yang tidak dapat diperbaiki memasuki tahap mitosis, bila kerusakan tidak dapat diperbaiki terdapat mekanisme apoptosis.⁶

Kromosom yang dihasilkan tanpa memiliki sentromer (asentris) atau dua sentromer (disentris) tidak akan mengalami segregasi yang stabil dalam mitosis, dan akan hilang. Kromosom dengan sentromer tunggal dapat stabil melalui putaran mitosis, bahkan bila strukturnya abnormal. Kelainan struktur terjadi ketika kerusakan tidak dapat diperbaiki secara benar atau rekombinasi antara kromosom yang nonhomolog. Rekombinasi meiosis antara kromosom yang salah berpasangan merupakan penyebab utama translokasi, terutama dalam spermatogenesis. Delesi, duplikasi, dan translokasi dapat terjadi pada tahap *crossing over*.⁶

2.3 Kelainan Jumlah Kromosom Seks

1. Sindrom Turner

Sindrom Turner pertama kali dijelaskan sebagai suatu kondisi yang diakibatkan hilangnya salah satu kromosom X fungsional menghasilkan kariotip 45,X.^{1,2,4} Hal tersebut terjadi pada 50% kejadian pada kelainan sindrom Turner, varian yang lain dari sindrom Turner yaitu mosaikisme dengan kariotip 45,X/46,XX pada 20% kejadian, isokromosom 46,X,i(Xq) dari 15 % kejadian, kromosom cincin 46, X, r(X) pada 5% kejadian serta delesi 46,X,del(Xp) pada 5% kejadian.^{1,23} Varian lain yaitu mosaikisme 45,X dengan tambahan *cell line* yang memiliki kromosom Y yang mengalami kelainan struktur, di mana yang paling banyak ditemukan adalah isodisentrik kromosom Y yang muncul sebagai bagian dari kariotip mosaik dengan *cell line* 45,X.²⁴

Insidensi sindrom Turner berkisar antara 1 dari 2500 hingga 1 dari 3000.^{4,12,14} Kelainan fenotip cukup bervariasi tetapi biasanya ringan. Pada bayi, kondisi yang dapat dideteksi adalah limfedema pada tangan dan kaki. Gambaran yang seringkali ditemukan adalah perawakan pendek dan infertilitas, telinga yang prominen dan letak rendah, palatum sempit, mandibula yang kecil, *neck webbing*, dada lebar, *cubitus valgus*, koarktasio aorta, kelainan ginjal dan masalah penglihatan juga dapat terjadi. Intelejensi biasanya dalam batasan normal, tapi sedikit wanita memiliki masalah dalam belajar dan tingkah laku. Hubungan dengan tiroiditis autoimun, hipertensi, obesitas dan NIDDM juga telah dilaporkan.^{1,10,23,25}

2. Sindrom Klinefelter

Kariotipe XXY pada sindrom Klinefelter terjadi dengan insidensi 1 dari 600 kelahiran hidup bayi laki-laki.^{4,8} Kariotipe XXY pada sindrom Klinefelter diakibatkan oleh *nondisjunction* dan tambahan kromosom X didapatkan dari ayah atau ibu.⁸ Tidak ada peningkatan risiko keguguran yang berhubungan dengan kariotip ini. Banyak kasus pada sindrom ini yang tidak terdiagnosis. Pada saat lahir, bayi dengan XXY lebih kecil

dalam hal berat dan panjang badan serta lingkar kepala. Namun selama kanak-kanak terjadi peningkatan kecepatan pertumbuhan tinggi badan.²⁶ Gambaran utama dari sindrom ini adalah hipogonadisme. Pubertas biasanya terjadi namun ukuran testis menurun sejak pertengahan pubertas dan terjadi hipogonadisme. Laki-laki yang memiliki kariotip tersebut biasanya infertil. Pertumbuhan rambut pada muka tidak terjadi dengan baik. Perawakan tinggi dan ginekomastia biasanya terjadi. Risiko terjadinya kanker payudara meningkat dibandingkan dengan laki-laki dengan kariotip XY. Intelegensi umumnya dalam batas normal, tetapi 10–15 poin lebih rendah daripada saudara kandungnya.^{1,8} Kesulitan belajar dan gangguan tingkah laku umumnya berhubungan dengan tekanan lingkungan. Rasa malu, imaturitas dan frustrasi cenderung membaik dengan terapi pengganti hormon testosteron.⁸

3. Sindrom Tripel X

Kariotipe XXX pada sindrom Tripel X terjadi dengan insidensi 1 dari 1000 wanita dan sering ditemukan secara kebetulan.⁴ Sindrom Tripel X diakibatkan adanya kromosom tambahan akibat kesalahan gagal pemisahan (*nondisjunction*) pada meiosis I maternal, menghasilkan fenotip wanita. Selain memiliki perawakan yang lebih tinggi dari rata-rata, wanita yang terkena sindrom ini memiliki fisik yang normal. Kesulitan belajar cenderung lebih sering ditemukan pada kelainan ini dibandingkan dengan kelainan kromosom seks yang lain. perlambatan ringan terhadap perkembangan motorik dan bahasa cukup sering terjadi dan gangguan bahasa baik reseptif maupun ekspresif terjadi hingga saat dewasa. Rata-rata IQ 20 poin lebih rendah dari pada saudaranya. Gangguan psikologis ringan umumnya terjadi. Terkadang gangguan menstruasi juga dilaporkan, namun umumnya wanita dengan sindrom Tripel X fertil dan memiliki keturunan yang normal. Menopause dini akibat kegagalan ovarium dini dapat terjadi.^{1,8}

4. Sindrom 47,XYY

Insidensi kondisi ini berkisar 1 dari 1000 kelahiran bayi laki-laki.^{4,8} Sindrom XYY terjadi karena *nondisjunction* pada tahap meiosis II paternal. Angka keguguran akibat sindrom ini dilaporkan sangat rendah. Mayoritas laki-laki dengan kariotip ini tidak memiliki bukti kelainan klinis dan tidak terdiagnosis. Ukuran saat lahir tidak berbeda dengan bayi normal kaitannya dengan berat badan, panjang, dan lingkar kepala. Pertumbuhan pada anak-anak umumnya terjadi percepatan, terjadi perawakan tinggi, tapi tidak ada manifestasi klinis yang lain selain ada laporan adanya kejadian jerawat yang umumnya berat.^{8,26} Intelegensi umumnya normal tetapi 10 poin lebih rendah dibandingkan saudaranya, gangguan belajar dapat terjadi. Gangguan tingkah laku meliputi hiperaktifitas, *distracibility*, dan impulsif. Sindrom ini kurang berhubungan dengan tingkah laku agresif seperti yang banyak dipikirkan sebelumnya meskipun terjadi peningkatan risiko kesulitan untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan,⁸ namun ditemukan bahwa angka kriminalitas pada penderita sindrom ini 4 kali lipat lebih tinggi.²⁶

2.4 Kelainan Struktur Kromosom Seks

Kelainan struktur, kelainan struktur kromosom diakibatkan oleh beberapa mekanisme: translokasi, delesi, duplikasi, dan inversi.^{1,2,6,7,22} Kelainan struktur kromosom dapat terjadi seimbang bila tidak ada penambahan atau pengurangan jumlah materi kromosom, dan tidak seimbang jika ada penambahan atau pengurangan materi kromosom. Secara umum kelainan seimbang (inversi, translokasi yang seimbang) tidak memiliki efek pada fenotip, kecuali jika kerusakan kromosom mengenai gen yang penting, kerusakan yang terjadi mempengaruhi ekspresi gen meskipun tidak mengubah urutan pengkodean, translokasi kromosom X-autosom, yang berpengaruh terhadap inaktivasi kromosom X.⁶

1. **Translokasi**

Translokasi merupakan suatu perpindahan materi genetik dari satu kromosom ke kromosom yang lain. translokasi. Suatu translokasi resiprok terbentuk ketika patahan terjadi pada masing-masing dari dua kromosom dengan pertukaran segmen membentuk kombinasi kromosom yang baru.^{1,2,6,7,22,27} Suatu translokasi dapat terjadi pada kromosom seks diantaranya: translokasi X;Autosom, translokasi kromosom X;Y, translokasi kromosom Y; Autosom.²

2. **Delesi**

Delesi merupakan hilangnya suatu segmen pada kromosom.^{1,2,6,7,22,27} Delesi dapat mengenai bagian terminal dimana semua materi kromosom mulai dari yang patah akan hilang, atau bagian intersisial di mana segmen internal pada salah satu lengan kromosom menghilang. Delesi yang melibatkan kromosom seks antara lain, delesi Xp, delesi Xq, delesi Yp, delesi Yq.²

3. **Duplikasi**

Proses mutasi kromosom terkadang menghasilkan salinan tambahan pada pada beberapa regio kromosom.^{1,2,6,7,22,27} Duplikasi yang melibatkan kromosom seks antara lain: Duplikasi Xp.²

4. **Inversi**

Inversi adalah penyusunan ulang yang melibatkan kromosom tunggal di mana salah satu segmen berbalik posisi (*inverted*). Bila segmen yang mengalami inversi melibatkan sentromer disebut *pericentric inversion*, jika hanya pada salah satu lengan kromosom disebut sebagai *paracentric inversion*.^{1,2,6,7,22,27} Inversi yang melibatkan kromosom seks antara lain, inversi pada kromosom X baik perisentrik maupun parasentrik.¹

Kondisi lain yang berhubungan dengan kelainan struktur kromosom seks

1. **Isodisentrik Kromosom X**

Isodisentrik kromosom X terbentuk akibat fusi dua kromosom X. efek terhadap fenotip bervariasi dan tergantung pada apakah kromosom

bergabung pada lengan panjang atau lengan pendek dan apakah terdapat delesi.²

2. Isokromosom

Isokromosom merupakan suatu duplikasi inversi. Isokromosom terjadi ketika kromosom normal terbagi secara transversal bukannya longitudinal, kemudian tersusun dengan dua lengan panjang atau dengan dua lengan pendek. Pada setiap kasus, lengan yang lain akan menghilang. Isokromosom yang sering terjadi pada lengan panjang kromosom X [i(Xq)]. Pada banyak kasus isokromosom pada kromosom Yp atau Yq, abnormalitas kromosom disentrik dan terdapat kondisi mosaik biasanya garis sel 45,X (salah satu varian sindrom Turner). Fenotip sangat bervariasi karena tingkat mosaikisme dan distribusi jaringan dengan abnormal kromosom Y yang bervariasi.^{1,2,6}

3. Kromosom cincin

Kromosom cincin terbentuk ketika suatu patahan terjadi pada setiap lengan kromosom, menyebabkan dua akhir pada bagian tengah yang lengket dan bersatu membentuk cincin. Dua fragmen distal kromosom akan menghilang.¹ Kromosom cincin dapat terjadi pada baik kromosom Y maupun kromosom X.²

2.5 Dismorfologi

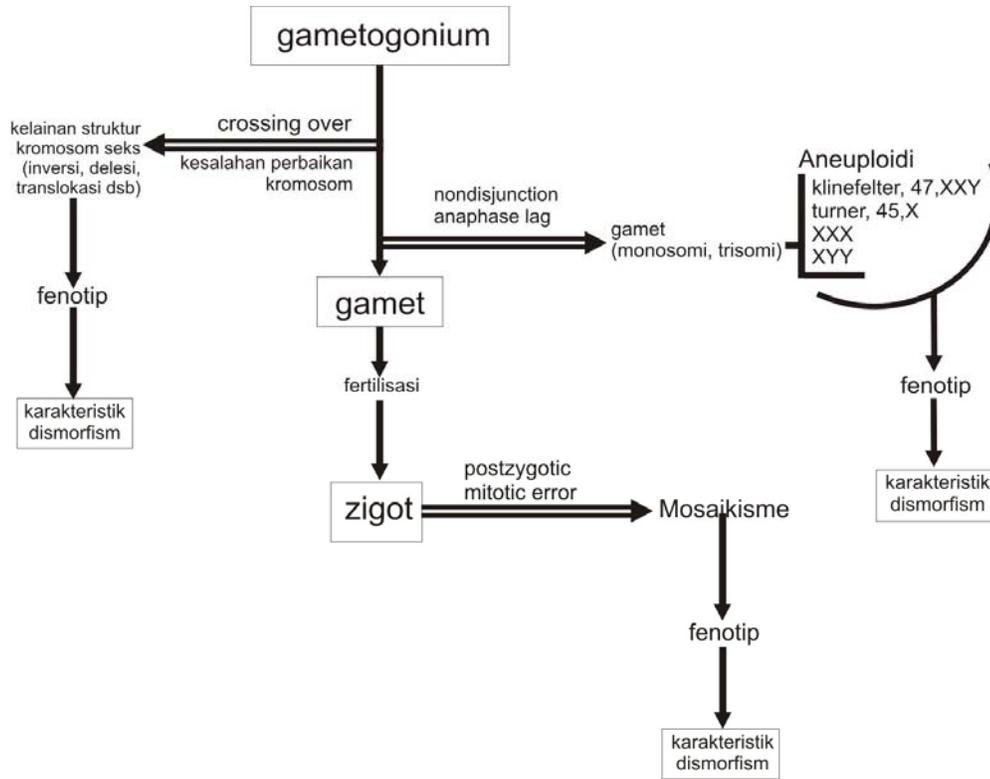
Istilah dismorfik diperoleh dari bahasa Yunani “*dys*” (kelainan, abnormal, sakit) dan “*morph*” (bentuk). Dismorfologi merupakan cabang dari genetika kedokteran dimana klinisi dan peneliti berusaha mempelajari dan menginterpretasi bentuk pertumbuhan dan kelainan structural manusia. Hal ini meliputi malformasi (suatu kelainan perkembangan intrinsic, misal: spina bifida), disrupsi (suatu kejadian yang mengganggu perkembangan normal secara internal, misal pita amnion), *deformation* (suatu pengaruh luar yang mengganggu bentuk perkembangan misal bentuk wajah karena oligohidramnion yang berat) dan displasia (abnormalitas pertumbuhan dan pematangan sel, misal akondroplasia). Meskipun begitu, anak dengan tanda

dismorfik sering tidak memiliki malformasi utama, dan mungkin memiliki penampakan yang tidak biasa secara sederhana dibandingkan dengan populasi umum dan diluar itu tidak ada keluarga dekat yang terkena. Suatu sindrom secara sederhana dikenali sebagai bentuk dismorfik yang memiliki penyebab yang umum.²⁹

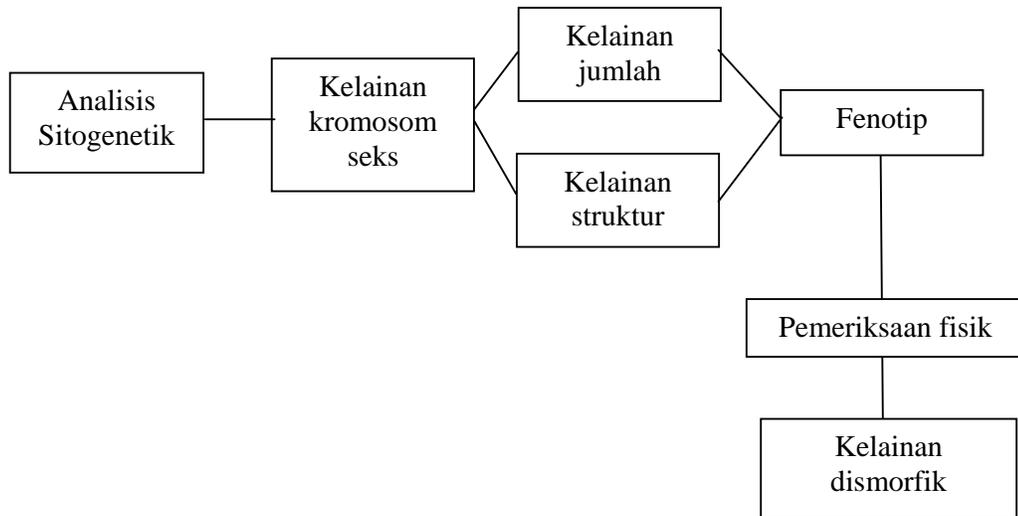
Dismorfologi merupakan seni dalam bidang kedokteran terutama dalam kemampuan melihat. Dismorfologi mempelajari tentang kelainan perkembangan dan mencakup kelainan sejak lahir yang terjadi saat atau sebelum waktu kelahiran dan kelainan struktur yang dapat dikenali. Meskipun mencapai diagnosis etiologi pada neonatus dengan malformasi tunggal atau ganda adalah tujuan utama dari proses evaluasi, suatu diagnosis yang spesifik mungkin tidak didapatkan setelah evaluasi yang terperinci dan uji diagnostic. Hal ini karena banyak alasan, seperti fenotip yang tergantung umur atau manifestasi tingkah laku atau keunikan pola malformasi. Sehingga diagnosis tidak selalu dapat dicapai pada masa neonatus.²⁹

Usaha memperoleh diagnosis yang akurat pada anak dengan tanda dismorfik adalah hal yang teramat penting bagi keluarga, karena hal ini memungkinkan pengumpulan informasi dan pengetahuan tentang kondisi yang terkait. Identifikasi kelainan abnormalitas membantu klinis untuk membuat diagnosis yang tepat, sehingga dapat ditentukan prognosis penyakit pada pasien dan memberikan evaluasi terhadap saudara pasien, risiko perulangan pada kehamilan selanjutnya dan diagnosis prenatal.²⁸

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup Penelitian

1. Ruang Lingkup Keilmuan

Penelitian meliputi bidang genetika kedokteran.

2. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Cebior Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro serta kunjungan ke masing-masing rumah pasien dengan kelainan kromosom seks.

3. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret hingga Juni 2009

3.2. Desain Penelitian

Rancangan penelitian ini studi deskriptif dengan pendekatan *cross sectional*.

3.3. Populasi dan Sampel

Populasi target dari penelitian ini adalah semua pasien dengan kelainan kromosom seks. Populasi terjangkau adalah semua pasien dengan kelainan kromosom seks yang telah diperiksa di laboratorium Cebior di Semarang sejak awal tahun 2004 hingga Juni 2009.

Kriteria inklusi:

Semua pasien yang secara sitogenetika telah didiagnosa dengan kelainan kromosom seks.

Kriteria eksklusi:

Pasien menolak untuk diperiksa dis morfologi dan pengambilan gambar.

Sampling:

Consecutive sampling

3.4. Pengumpulan data

Data yang didapatkan berasal dari data primer berupa pemeriksaan fisik terhadap penderita yang meliputi pemeriksaan dismorfologi: setiap probandus dilakukan pemeriksaan fisik lengkap.

Data sekunder berupa data hasil analisis kromosom seks yang tercatat di laboratorium Cebior Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

3.5. Variabel Penelitian

Variabel terikat : kelainan kromosom seks

Variabel bebas : karakteristik dismorfik

3.6. Cara pengumpulan data

1. Mengumpulkan data-data pasien Cebior dan melakukan pemilahan terhadap pasien yang menderita kelainan kromosom seks.
2. Mengikuti dan mencatat analisis sitogenetik berdasarkan prosedur kerja yang berlaku di Pusat Laboratorium untuk Penelitian Biomedik Unit Sitogenetika, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Melakukan kunjungan rumah untuk pemeriksaan dismorfologi dan pengambilan data.

3.7. Analisis data

Data akan diproses dengan program SPSS versi 15. Data ditampilkan dengan statistik deskriptif. Hasil dari analisis akan diperlihatkan pada bagian hasil dan disimpulkan dengan referensi dari buku dan sumber lain.

3.8. Definisi Operasional

1. Abnormalitas kromosom seks: kelainan kromosom seks baik dalam jumlah atau struktur.
2. Analisis kromosom : Pemeriksaan Sitogenetik sesuai dengan prosedur yang ditentukan di Laboratorium Cebior FK UNDIP.
3. OFC (*Occipito-Frontal Circumference*)

Lingkar kepala maksimum yang diukur secara horizontal dari atas glabella menuju puncak occipital (opisthocranion).

4. *Outer canthal distance*

Jarak antara canthus externus antara ke dua mata. Diukur dari sudut lateral mata pertama menuju sudut paling luar dari mata yang lainnya dalam garis lurus untuk menghindari lekukan wajah.

5. *Inner canthal distance*

Jarak antara canthus internus antara kedua mata. Diukur dari bagian terdalam sudut mata yang satu menuju bagian terdalam sudut mata yang lain, dalam garis lurus untuk menghindari lekukan wajah.

6. *Inter pupillary distance*

Jarak antara bagian pusat pupil antara kedua mata. Diukur jarak antara bagian tengah pupil kedua mata.

7. *Effective mandibular length : cephalometric*

Panjang efektif dan derajat prominensitas dari mandibula. Diukur dari *condylon* (bagian paling posterosuperior dari garis condylar) menuju *gnathion* (ditentukan oleh titik pertemuan dari wajah dan bidang mandibular).

8. *Ear length*

Jarak maksimum dari aspek superior telinga luar menuju aspek inferior telinga luar atau pinna. Diukur dari aspek superior dari lingkara terluar helix menuju batas terbawah dari cuping telinga atau pinna.

9. *Ear width*

Lebar dari telinga luar. Diukur secara transversal dari dasar anterior tragus, yang dapat dipalpasi, melalui regio kanalis auditorius eksternus menuju batas lengkung heliks, pada bagian yang terluas.

10. *Nasal length*

Jarak dari akar hidung menuju dasar hidung. Diukur dari bagian terdalam akar hidung menuju bagian dasar hidung yang konkavitasnya terdalam, dalam axis vertikal.

11. *Interalar distance (nasal width)*

Jarak antara bagian paling lateral dari alae nasi. Diukur dari aspek paling lateral dari satu alae nasi menuju aspek paling lateral dari alae nasi lainnya.

12. *Length of philtrum*

Jarak antara bagian dasar dari hidung dan batas dengan bibir atas, pada garis tengah. Diukur dari aspek dasar hidung (subnasi) menuju aspek superior dari batas *vermillion* bibir, pada garis tengah.

13. *Testicular volume*

Volume dari testes. Panjang dan lebar testis yang terdapat sepanjang axis vertical antara kutub superior dan inferior dari testis, dan bagian yang terlebar.

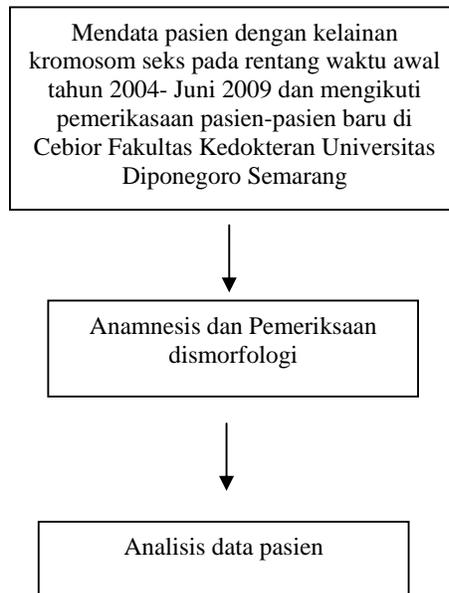
14. *Abnormal palmar crease*

The five finger crease : adalah lipatan yang dimulai dari bagian radial tangan dekat dengan insersi jari ke satu melewati telapak tangan menuju bagian ulnar. Jika lipatan jari ke lima panjang, maka melewati insersi jari ke empat dan ke lima. Jika panjangnya medium, maka hanya melewati dibawah insersi dari jari ke empat.

15. *Quigley stage*

Tingkatan virilisasi pada genital eksterna. Terdiri dari *grade* 1-6.
(lampiran)

3.9. Alur Penelitian



BAB IV
HASIL PENELITIAN

Dari data hasil pemeriksaan kromosom laboratorium Cebior pada tahun 2004 hingga Juli 2009, tercatat sejumlah 36 orang menderita kelainan kromosom seks baik dalam hal jumlah maupun struktur.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan kromosom pasien yang dengan kelainan kromosom seks.

Kariotip	Jumlah	Persen (%)
45,X	4	11.1
45,X/46,X,i(X)(q10) 45,X(99%)/46 X,i(X)(q10)(1%) 45,X/46,Xi(X)(q10)	2	5,6
46,X,i(X)(q10)	1	2,8
45,X/46,Xi(X)(q10)/47,X+2i(X)	1	2.8
46,X,i(Xq)	1	2.8
46,X, idicY	1	2.8
46,X,r(Y) (90%)/ 45,X(10%)	1	2.8
46,XX/45,X 46,XX (98%)/45,X (2%) 46,XX (99%)/45,X (1%) 46,XX(80%)/45,X(20%) 46,XX(98%)/45,X(2%) 46,XX/45,X	5	13.9
46,XX(85%)/46,XXq-(15%)	1	2.8
46,XX/47,XXX	1	2.8
46 XX(90%)/47,XXY(10 %)	1	2.8
46,XXq-	1	2.8
46,XY, delesi SRY gen	1	2.8
46,XY/45,X 46 XY(70%)/45,X(30%) 46,XY(16%)/45,X(84%) 46,XY(82%)/45,X(18%) 46,XY(89%)/45,X(11%) 46,XY(78%)/45,X(22%) 46,XY(70%)/45,X(30%)	6	16.7
46,XY/46,XX 46,XY(70%)/46,XX(30%) 46,XY(85%)/46,XX(15%) 46,XX(90%)/46,XY(10 %) 46,XX(96%)/46,XY(4%)	4	11.1
46,XX(69%)/ 46,XY (22%)/45,X (9%)	1	2.8

46,XY/47,XXY 46,XY(95%)/47,XXY(5%) 47,XXY(95%)/46,XY (5%)	2	5.6
47,XXY	1	2.8
48,XXXYY	1	2.8
Total	36	100.0

Dari 36 pasien dengan kelainan kromosom seks, terdapat 17 pasien yang memiliki data pemeriksaan fisik lengkap. Terdiri dari 2 orang dengan kariotip 45,X, 11 orang dengan kariotip mosaik Turner, 1 orang dengan varian klinefelter 48,XXXYY, 1 orang dengan mosaik klinefelter (46,XY/47,XXY), 1 orang dengan kariotip 46,X, idic(Y)(q12) dan 1 orang dengan *true hermaphrodite* (46,XX/46,XY). Sembilan belas yang lain tidak tersedia data pemeriksaan fisik dengan berbagai alasan (pasien dan keluarganya menolak dilakukan kunjungan rumah, tidak bisa dihubungi karena nomor telepon tidak lagi aktif, pasien telah meninggal dunia, dan keterbatasan waktu dan jarak).

Tabel 2: Temuan kelainan dismorfologi pada pada pasien dengan kelainan kromosom seks.

No	DOB	Chromosome disorder	Dismorphic condition
1	14-08-1988	45,X	Short stature, flat face, Bifid tragus, Low posterior hairline, 5th finger clinodactily, Sandal gap, pigmented nevi, delayed puberty
2	23-04-1989	45,X	Short stature, microcephaly, flat face, Low set, attached ear lobe, under-developed antitragus and antihelix, Webbing neck, low posterior hairline, Pectus excavatum, widely spaced nipples, shield chest, Short 4th finger, Short 4th metatarsal, pigmented nevi, delayed puberty
3	21-09-2003	46,X,r(Y) (90%)/ 45,X (10%)	Short stature, microcephaly, Trigenocephaly, Epichantal fold, Under-developed antitragus left, underdeveloped tragus left and right, overfolded helix left, microtia, Quigley stage 2, mikropenis, bifid scrotum, hypospadias, Sandal gap
4	14-03-1988	46,X,idic(Y)(q12)	Short stature, Low set ear, Underdeveloped antitragus, Quigley stage 3, bifid scrotum, mikropenis, hypospadias, cryptorchidismus
5	16-03-1994	46,XY (70%)/ 45,X (30%)	(Moderately tall stature), macrocephaly, macrotia, Gynaecomasty, mikropenis, cryptorchidismus unilateral
6	27-09-2008	46,XX(69%)/ 46,XY (22%)/ 45,X (9%)	depressed nasal bridge, Quigley stage: 4, mikropenis, Bifid scrotum, hypospadias, cryptorchidismus
7	18-07-2008	46,XY (84%) / 45,X (16%)	Epichantal fold, Quigley stage 3, introitus vagina (+), hypospadias, cryptorchidismus
8	11-10-2001	46,XY(89%)/ 45,X (11%)	Short stature, Quigley stage: 4, clitoromegaly, Tapering finger, Sandal gap
9	07-07-1988	46,X,i(X)(q10)(85%)/ 45,X(15%)	Short stature, Microcephaly, Under-developed antihelix, Prominent ear, Tapering finger 2, 4, and 5, Clinodactily 4 and 5 left, 5 right, Cubitus valgus, delayed puberty
10	07-08-2000	46,XY(70%)/ 46,XX(30%)	Quigley stage: 2, mikropenis, Labia majora (+), scrotum (-), cryptorchidismus, Cubitus valgus
11	15-08-1972	48,XXX	Tall stature, Fatty abdomen, mikropenis, microtestis
12	26-08-1997	46,XY(95%)/47,XXY(5%)	Strabismus of right eye and eyelid is hanging, widely spaced nipples, Quigley stage: 2, mikropenis, hypospadias, microtestis, polydactily right thumbtoe,
13	02-08-1985	46,XX (80%)/45,X(20%)	Shield chest, widely spaced nipples, delayed puberty
14	17-09 1981	45,X(99%)/46,XX,iXq (1%)	Short stature, Low hairline, widely spaced nipples, delayed puberty
15	02-05-1994	46,XY(78%)/45,X(22%)	Short stature, Gynaecomasty, mikropenis, cryptochidismus
16	06-09-2003	46,X,i(X)(q10)/45,X	short stature, Webbing neck, Low posterior hairline, Spina bifida, Stubby hand,
17	29-08-1995	46,XX(98%)/ 45,X(1%)	Short stature, Webbing neck, Low posterior hairline, delayed puberty

BAB V

PEMBAHASAN

Sebanyak 36 pasien dengan kelainan kromosom seks, tujuh belas pasien memiliki data pemeriksaan fisik lengkap. Berdasarkan data pemeriksaan fisik pada pasien dengan kariotip 45,X, didapatkan ciri fisik yang sesuai dengan pola-pola fisik pada pasien dengan sindrom Turner, diantaranya adalah, perawakan pendek, *low posterior hairline*, keterlambatan pubertas dan adanya sejumlah hiperpigmentasi pada kulit. *Quigley stage* pada kedua pasien yaitu 6/7, yang berarti organ genitalia eksterna telah berkembang sempurna, namun perkembangan ciri sekunder mengalami keterlambatan yang ditunjukkan dengan



Gambar 3. Pasien dengan kariotip 45,X
Terdapat kondisi perawakan pendek, dengan *webbing neck*, pada bagian dada terdapat *pectus excavatum*(3.A). Metatarsal pada jari empat yang mengalami pemendekan (3.B). Pemendekan pada jari ke-5 (3.C)

tidak adanya rambut pubis, dada dan aksila.^{23,25} Karakteristik dismorfik sindrom Turner, tampak lebih jelas pada pasien 2, dengan kariotip yang sama, yang menunjukkan adanya *webbing neck*, *pectus excavatum*, jarak puting yang melebar, dada bidang, metakarpal dan metatarsal pada jari keempat yang pendek.^{23,25}

Kondisi perawakan pendek pada sindrom Turner klasik diduga karena adanya haploinsufisiensi SHOX akibat kehilangan satu kromosom X. SHOX merupakan gen yang terdapat pada kromosom X dan kromosom Y. SHOX berperan dalam ekspresi protein yang mengatur aktivitas gen lain, menghasilkan protein yang dikenal sebagai faktor transkripsi. SHOX berperan selama perkembangan embrio untuk mengontrol pembentukan struktur tubuh. Secara spesifik protein SHOX perannya penting dalam perkembangan tulang, terutama dalam pertumbuhan dan maturasi tulang lengan dan tungkai.^{9,10,19}

Sebelas pasien diantaranya memiliki kariotip berupa mosaik Turner. Pada pasien 3, didapatkan hasil kariotip berupa mosaik . Pada pasien ini diperoleh menunjukkan perawakan pendek, *trigonocephaly* dengan ukuran yang kurang dari normal (*microcephaly*), gambaran dismorfik pada kedua telinga, mikropenis, skrotum bifid dan *sandal gap*.



Pada kasus dengan mosaikisme, fenotip dapat bervariasi dari laki-laki normal, ambigu genitalia hingga wanita normal. Disebutkan pula bahwa fenotip dapat sama dengan kasus nonmosaik. Pada fenotip pria, ditemukan gambaran berupa testis yang kecil, mikropenis, hipospadia dan perawakan pendek.² Karena perbedaan derajat delesi pada patahan Yp dan Yq pada pembentukan cincin, korelasi fenotip dan kariotip cukup sulit untuk ditentukan. Region heterokromatik pada Yq biasanya hilang selama pembentukan cincin. Cara yang akurat untuk menentukan lokasinya secara tepat adalah dengan pemeriksaan FISH.² Pada kondisi kromosom r(Y), dihasilkan oleh patahnya Yp dan Yq yang kemudian ujung-ujungnya saling menyatu. Lokasi patahan Yp berada sebelah proksimal pada regio pseudoautosomal dan mendelesi gen SHOX menghasilkan kondisi perawakan pendek.³¹

Pada kondisi mosaik dengan kariotip 46,XY/45,X, ternyata memiliki kondisi fenotip yang sangat bervariasi. Pada sebuah laporan penelitian yang dilakukan oleh Louise Telvi et al. (1998) terdapat fenotip yang dengan spectrum yang amat luas, mulai dari sindrom Turner, *mixed gonadal dysgenesis* (MGD), *male pseudohermaphroditism* (MPH) hingga fenotip laki-laki dengan penampakan normal. Stigmata Ulrich-Turner adalah kondisi yang paling umum pada kelainan ini. Pasien dengan MGD atau MPH menunjukkan derajat yang bervariasi kelainan organ seksual seperti hipospadia dan kelainan organ genitalia interna.³²

Berdasarkan penelitian Holly J (1990) pada 92 kasus 46,XY/45,X, 95 % memiliki genitalia normal, 27 % memiliki kelainan jaringan gonad yang tidak hanya terbatas pada kasus dengan ambigu genitalia. Pada kondisi mosaik 46,XY/45,X memiliki risiko tinggi mengalami gonadoblastoma.³³

Pada pasien 5 dengan 46,XY(70%)/45,X(30%), didapatkan kondisi perawakan normal bahkan relatif tinggi. Kondisi dismorfik yang ditemukan berupa makrosefali dan makrotia. Terdapat pula riwayat ginekomasti. Organ genitalia eksterna normal dengan *quigley stage 1*, dan lokasi meatus urethra eksterna pada glans penis, sedangkan ukuran testis kanan kurang dari normal dalam skrotum. Testis kiri tidak ditemukan dalam skrotum. Pada pasien 7, dengan

45,X(84%)/46,XY(16%) ditemukan kondisi dismorfik berupa *cubitus valgus*. Organ genitalia eksterna dalam kondisi ambigu dengan adanya introitus vagina namun *quigley stage* 3. Lokasi meatus urethra eksterna pada perineum, sedangkan testis tidak ditemukan. Sedangkan pada pasien 8 dengan 46,XY(89%)/45,X(11%), didapatkan kondisi perawakan pendek. Organ genitalia eksterna dengan *quigley stage* 4. Meatus urethra eksterna ditemukan pada perineum, didapatkan juga labia minora dan labia mayora, selain itu pula terdapat klitoromegali. Tidak ditemukan adanya testis. Pada pasien 15, 46,XY(78%)/45,X(22%) ditemukan kondisi ginekomasti. Beberapa gangguan perkembangan seksual seperti hipospadia, mikropenis, dan ketiadaan testis unilateral juga ditemukan.

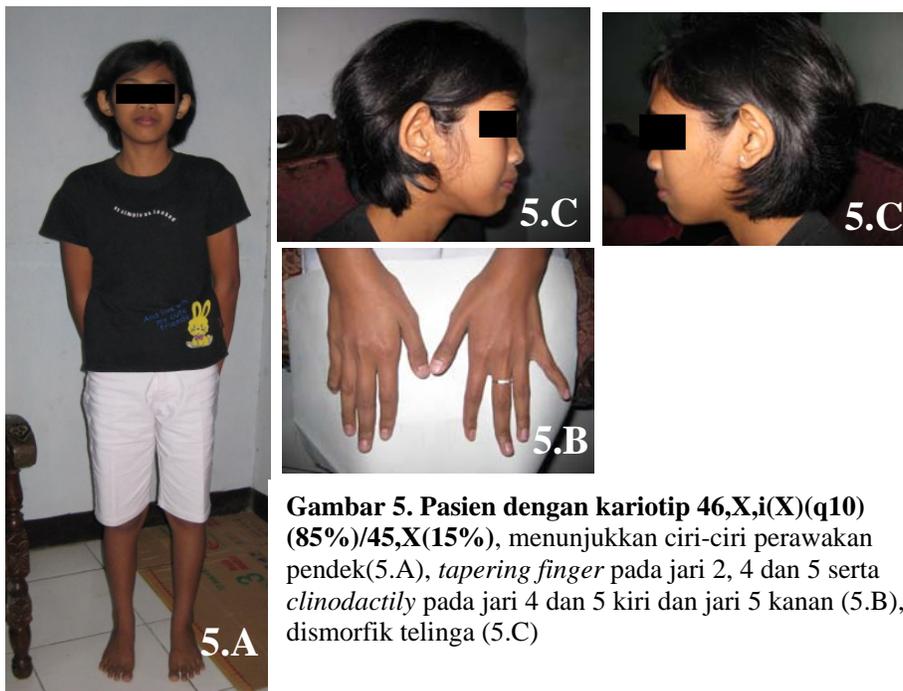
Dari gambaran tersebut, terlihat tidak ada korelasi antara proporsi kondisi 45,X/46,XY pada *cell line* dalam darah atau fibroblast dengan fenotip yang ditemukan.³²

Kondisi mosaik yaitu 45,X/45,XX, yang terdapat pada dua pasien, 13 46,XX(80%)/45,X(20%) dan 17, 46,XX(98%)/45,X(1%) ditemukan beberapa kondisi sesuai sindrom Turner, diantaranya, perawakan pendek, *webbing neck*, jarak puting yang menjauh, *low hairline* dan keterlambatan perkembangan seks sekunder.

Pada pasien 9 dengan kariotip), didapatkan beberapa kondisi sebagaimana stigmata dari sindrom Turner, antara lain perawakan pendek, *prominent ear*, *cubitus valgus*, dan keterlambatan kemunculan tanda kelamin sekunder.² Kondisi dismorfik lain yang ditemukan antara lain kelainan pada morfologi telinga berupa tidak adanya antiheliks pada kedua telinga, *tapering finger* pada jari 2, 4 dan 5 serta *clinodactily* pada jari 4 dan 5 kiri dan jari 5 kanan. Pada pasien 16, dengan kariotip yang sama, didapatkan kondisi perawakan pendek, *webbing neck* dan *low hairline*. Pada pasien 14 dengan kariotip 46,XX,i(Xq)/45,X, diperoleh kondisi perawakan pendek, *low hairline*, jarak puting yang menjauh, keterlambatan perkembangan seks sekunder, sedangkan *quigley stage* normal.

Isokromosom X [i(Xq)], terdiri dari dua salinan lengan panjang (semua atau sebagian besar lengan pendek hilang). Bisa terjadi dalam *cell line* tunggal maupun lebih sering dalam berupa mosaik dengan *cell line* 45,X. mosaikisme

dengan *cell line* 45,X dihasilkan dari pembentukan isokromosom selama pembelahan mitosis pertama pada zigot sekaligus dengan hilangnya lengan pendek.³⁴ Pasien dengan kelainan ini disebutkan secara fenotip tidak bisa dibedakan dengan 45,X murni. Hal tersebut disebabkan karena gen yang bertanggung jawab pada fenotip sindrom Turner diperkirakan berada pada lengan pendek kromosom X. Kondisi ini merupakan salah satu variasi dari sindrom Turner.²



Gambar 5. Pasien dengan kariotip 46,X,i(X)(q10) (85%)/45,X(15%), menunjukkan ciri-ciri perawakan pendek(5.A), *tapering finger* pada jari 2, 4 dan 5 serta *clinodactily* pada jari 4 dan 5 kiri dan jari 5 kanan (5.B), dismorfik telinga (5.C)

Isodisentrik kromsوم Y merupakan kelainan struktur yang paling sering terjadi pada kromsوم Y. Disentrik kromsوم dihasilkan dari patahan yang terjadi pada regio juxtacentromer, diikuti dengan duplikasi yang fragmen kromsوم yang memiliki sentromer yang kemudian saling menyatu.³⁵ Kebanyakan (91 %) ditemukan dalam bentuk mosaik, biasanya dengan *cell line* 45,X. oleh karena itu sulit untuk mengetahui efek fenotip dari disentrik Y sendiri. Beberapa disentrik kromsوم Y memiliki titik patahan pada lengan panjang, dengan duplikasi pada proksimal lengan panjang dan seluruh lengan pendek, sedangkan sisanya, berkebalikan.² Kebanyakan pasien dengan kelainan isodisentrik dilaporkan

memiliki perawakan pendek, dan genitalia ekstrena dapat berupa wanita, ambigu atau pria. Pada fenotip pria sering mengalami hipospadia.²

Pada salah satu pasien yang memiliki kariotip $46,X, \text{idic}(Y)(q12)$, didapatkan kondisi perawakan pendek dan *low set ear*. Sedangkan untuk genitalia, memiliki *quigley stage 3*, skrotum bifid, mikropenis, hipospadia dan kriptokidismus. Pasien ini memiliki dua kromosom Y yang nyaris lengkap yang saling menempel satu sama lain pada ujung lengan panjang, namun fenotip yang ditunjukkan tidak seperti $47,XY$. Hal ini mungkin karena kesalahan pada saat pembelahan mitosis pertama, yang menyebabkan mosaikisme dengan *cell line* yang memiliki kromosom Y yang mengalami kelainan struktur dan *cell line 45,X*. Meskipun pada pemeriksaan *cell line* tidak ditemukan pada limfosit ada kemungkinan ditemukan di jaringan yang lain.³⁶



Gambar 6. Pasien dengan $46,X, \text{idic}(Y)(q12)$, menunjukkan ciri perawakan pendek dan *low set ear*

Pada pasien 6, dengan kariotip $46,XX(69\%)/46,XY(22\%)/45,X(9\%)$ ditemukan kondisi ambigu genitalia berupa skrotum bifid. Meatus urethra eksterna terletak di perineum. Testis kanan didapatkan di regio skrotum, sedangkan testis kiri tidak ditemukan. Dari pengamatan tidak ada kondisi disomorfik lain yang ditemui selain *depressed nasal bridge*.

Pada pasien dengan kariotip 46,XY(70%)/46,XX(30%), diperoleh kondisi dismorfologi yang ringan berupa *cubitus valgus*. Namun pada genital terdapat kondisi ambigu genitalia dengan kondisi *quigley stage 2*, turut ditemukan labia mayora dan ketiadaan skrotum, testis ditemukan unilateral kiri di inguinal. 46,XX/46,XY adalah suatu kondisi *chimera* akibat keberadaan dua zigot dengan komplemen kromosom yang berbeda dalam satu embrio. Spektrum fenotip dari kondisi pasien *chimera* 46,XX/46,XY bervariasi. Berkisar dari kondisi genital laki-laki atau wanita normal hingga ambigu genitalia dengan derajat yang bervariasi.^{37,38}

Kondisi pasien dengan karyotip 48,XXXY seperti yang terjadi pada pasien 11 merupakan kondisi varian sindrom klinefelter yang paling sering ditemukan.² Kondisi dismorfik yang ditunjukkan berupa perawakan tinggi, ginekomasti, *fatty abdomen*, mikropenis dan mikrotetis. Umumnya pada kariotip 48,XXXY, memiliki abnormalitas wajah (*epicanthal folds*, hipertelorisme, protrusio bibir), pasien umumnya memiliki retardasi mental ringan-sedang, keterlambatan bicara, keterlambatan perkembangan motorik, koordinasi yang buruk, hipogondisme, infertilitas, *clinodactyly*, dan sinostosis radioulnar.^{39,40}

Mosaikisme klinefelter didapatkan pada pasien dengan kariotip 46,XY(95%)/47,XXY(5%), berupa strabismus mata kanan dan kelopak mata menggantung, jarak puting yang menjauh, polidaktili jempol kanan. Terdapat riwayat hipospadia dan mikropenis. Mosaikisme Klinefelter terjadi sekitar 10% dari kejadian sindrom Klinefelter. Pada umumnya mosaik sindrom Klinefelter tidak terlalu berat dibandingkan dengan nonmosaik, dan tingkat keparahan sebanding dengan proporsi jumlah sel yang abnormal.⁴¹

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Dari hasil pemeriksaan fisik terhadap 17 pasien dengan kelainan kromosom, diperoleh kondisi fenotip yang bervariasi. Dari hasil pemeriksaan fisik, terhadap 2 orang pasien dengan kariotip 45,X menunjukkan ciri fisik yang sesuai dengan referensi mengenai fenotip pada sindrom Turner. Sebelas pasien dengan kariotip mosaik Turner, menunjukkan kondisi fenotip yang sangat bervariasi. Pasien dengan kariotip 46,XX/45,X, 46,X,i(Xq)/45,X dan 46,X,i(Xq)/45,X, ditemukan kondisi yang sesuai dengan sindrom Turner. Pasien dengan mosaik Turner yang lain yang lain menunjukkan kondisi fenotip yang sangat beragam mulai dari fenotip laki-laki hingga ambigu genitalia..

Pada pasien dengan varian sindrom klinefelter, 48,XXXXY, menunjukkan ciri fisik yang sesuai dengan referensi mengenai fenotip sindrom Klinefelter. Berbeda dengan varian mosaik klinefelter 46,XY/47,XXY, yang tidak terlalu menunjukkan karakteristik sindrom Klinefelter. Hal tersebut dimungkinkan karena pada mosaik Klinefelter memiliki kondisi yang tidak terlampau berat dibandingkan kondisi nonmosaik.

Pada pasien dengan 46,XX/46.XY, dikatakan dalam referensi bahwa fenotip pada kariotip tersebut sangat bervariasi. Pada pasien ini kelainan dismorfik yang ditunjukkan berupa ambigu genital. Sementara itu, pada pasien dengan isodisentrik 46,X,idic(Y)(q12) juga ditemukan kondisi ambigu genitalia dan beberapa kondisi dismorfik yang sesuai dengan referensi.

6.2 Saran

- Pemeriksaan dismorfologi secara mendetail perlu dilakukan untuk menentukan status dismorfisme dalam rangka menegakkan diagnosis secara menyeluruh pada pasien dengan kelainan kromosom.
- Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang korelasi fenotip dan genotip pada kasus kelainan kromosom seks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Turnpenny P, Sian E. Emery's elements of medical genetics. 12th ed. Elsevier Inc. 2007
2. Gersen SL, Martha BK, editors. The principles of clinical cytogenetics. 2nd ed. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey. 2005.
3. Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med*. 2006; 354:1507-14
4. Genetic components of sex and gender [online]. 2009. tersedia dari :
<http://www.who.int/genomics/gender/en/index2.html>
5. MacLaughlin DT. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004; 350:367-78.
6. Strachan T, Andrew PR. Human molecular genetic 2 [online]. 2nd edition. UK. BIOS Scientific Publishers Ltd. 1999.
7. Griffiths AJF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. Molecular genetic analysis [online]. New York. W. H. Freeman and Company. 1999.
8. Kingston HM. ABC of clinical genetics. 3rd ed. London, UK. BMJ. 2002.
9. X chromosome [online]. November 2008. tersedia dari :
<http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=X>
10. Rosenfeld RG. Editorial: a SHOX to the system, *J Clin Endocrinol Metab*, December 2001; 86(12):5672–5673
11. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Juul A. Abnormal Sex Chromosome Constitution and Longitudinal Growth: Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I, IGF Binding Protein-3, Luteinizing Hormone, and Testosterone in 109 Males with 47,XXY, 47,XYY, or Sex-Determining Region of the Y Chromosome (SRY)-Positive 46,XX Karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 169–176,
12. Y chromosome [online]. November 2008. tersedia dari :
<http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=Y>,
13. Bachtrog D, Charlesworth B. Towards a complete sequence of the human Y chromosome. *Genome Biology*. 2001, 2(5):1016.1–1016.5
14. Federman DD. Three Facets of Sexual Differentiation. *N Engl J Med*. 2004; 350;4.

15. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Köhn FM et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics*, 1996; 5(7)
16. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *JCEM*. 2000. 85(9):3219-02
17. Brown CJ. Skewed X-chromosome inactivation: cause or consequence? *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(4):304–305.
18. Panning B. X-chromosome inactivation: the molecular basis of silencing. *J Biol*. 2008; 7(30): 30.1-30.4
19. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005. 434; 325-337
20. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *JCEM*. 1999;84(12): 4613-21.
21. Gécz J, Mulley J. Genes for cognitive function: developments on the X. *Genome Res*. 2000 10: 157-163.
22. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd Edition. UK. Oxford University Press. 2004.
23. Sybert VP, Elizabeth M. Turner's dyndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1227-38.
24. Robinson DO, Dalton P, Jacobs PA, Mosse K, Power MM, Skuse DH, Crolla JH. A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y chromosomes in patients with Turner syndrome. *J Med Genet*. 1999; 36:279–284
25. Loscalzo ML. Turner syndrome. *Pediatr. Rev*. 2008; 29; 219-227
26. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;80:192–195
27. Passarge E. Color atlas of genetics. 3rd ed. Stuttgart, NY. Thieme. 2007.
28. Hunter AGW. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ*. 2002;167(4):367-72
29. Kabra M, Gupta N. Evaluation of a dysmorphic newborn. AIIMS, New Delhi 04 Juli 2007. Dalam:
http://www.iapdelhi.com/download/04_mar07-newsmag.pdf

30. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. Handbook of normal physical measurement. Oxford University Press. 1989
31. Tzancheva M, Kaneva R, Kumanov P, Williams G, Tyler-Smith C. Two male patients with ring Y: definition of an interval in Yq contributing to Turner syndrome. *J Med Genet.* 1999; 36:549–553
32. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics.* 1999. 104; 304-308
33. Change HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am. J. Hum. Genet.* 1990. 46:156-157
34. Lorda-Sanchez I, Binkert F, Maechler M, Schinzel A. A molecular study of X isochromosomes: parental origin, centromeric structure, and mechanisms of formation. *Am. J. Hum. Genet.* 1991. 49:1034-1040
35. Faure AK, Aknin-Seifer I, Satre V, Amblard F, Devillard F, Hennebicq S, Chouteau J, Bergues U, Levy R, Rousseaux S. Fine mapping of re-arranged Y chromosome in three infertile patients with non-obstructive azoospermia/cryptozoospermia. *Hum Reprod.* 2007.22;1854–1860
36. Winarni TI, Juniarto AZ, Faradz SMH, Hamel BCJ. Chromosomal finding among females with primary amenorrhea [Poster]. Presented in Joint 7th Human Genome Organization – Pacific Meeting and 8th Asia Pacific Conference on Human Genetics, Philippines, 2 – 5 April 2008
37. Malan V., Gesny R. Morichon-Delvallez N. Aubry MC. Benachi A. Sanlaville D. Turleau C. Bonnefont JP. Fekete-Nihoul C. Vekemans M. Prenatal diagnosis and normal outcome of a 46,XX/46,XY chimera: a case report. *Hum Rep.* 2007;22(4):1037–1041
38. Aruna N. Purushottam Rao M. Rajanga S. 46,XX/46, XY chimerism—a case report.. *J.Anat.Soc.* 2006;55 (1): 24-26
39. Gupte GL. Kotvaliwale SV. Mahajan PV. Kher AS. Kanade SP. Bharucha SA. 48 XXXY variant of klinefelter syndrome. *Ind Ped.* 1995;32: 798-801
40. Chen H. Klinefelter Syndrome. [online]. 2009. Tersedia dari : <http://emedicine.medscape.com/article/945649-overview>
41. Klinefelter Syndrome. [online]. 2009. Tersedia dari : <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=klinefeltersyndrome>

LAMPIRAN I. Hasil pemeriksaan kelainan dismorfik pada pasien dengan kelainan kromosom seks

No	DOB	Chromosome disorder	Stature	Head						Trunks				Limbs		Skin
				general	Eyes	ears	nose	mouth	neck	thorax	abdomen	back	genitalia	arms	legs	
1	14-08-1988	45,X	Short stature	flat face	N	Bifid tragus	N	N	Low posterior hairline	N	N	N	Tanner 2, Quigley stage 6/7	5th finger clinodactily	Sandal gap	pigmented nevi
2	23-04-1989	45,X	Short stature	microcephaly, flat face	N	Low set, attached ear lobe, underdeveloped antitragus and antihelix	N	N	Webbing neck, low posterior hairline	Pectus excavatum, widely spaced nipples, shield chest	N	N	Tanner 2, Quigley stage 6/7	Short 4th finger	Short 4th metatarsal	pigmented nevi
3	21-09-2003	46,X,r(Y)/45,X	Short stature	microcephaly, Trionocephaly	Epichantal fold	Underdeveloped antitragus left, underdeveloped tragus left and right, overfolded helix left microtia	N	N	N	N	N	N	Quigley stage 2, phallus length 1,5 cm, (mikropenis)b ifid scrotum, MUE in scrotum (hypospadias), testis 2/2 in scrotum (data 2005)	N	Sandal gap	N
4	14-03-1988	46,X,idi(Y)(q12)	Short stature	N	N	Low set ear Underdeveloped antitragus	N	N	N	N	N	N	Quigley stage 3, bifid scrotum, phallus length 6 cm (mikropenis), MUE in scrotum (hypospadias), gonads are absent (cryptorchidismus (data 2007)	N	N	N
5	16-03-1994	46,XY/45,X	N (Moderately tall stature)	macrocephaly	N	macrotia	N	N	N	Gynaecomasty	N	N	Quigley stage: 1, Phallus length 3,2 cm	N	N	N

															(mikropenis) MUE in glans penis, testis 1 /- in scrotum (cryptochidismus) (data 2004)			
6	27-09- 2008	46,XY/46,XX/45,X	N	N	N	N	depressed nasal bridge	N	N	N	N	N	N	N	Quigley stage: 4 Phallus length: 1 cm (mikropenis) Bifid scrotum, MUE in Perineal (hypospadias), gonads + in scrotal/- (cryptochidismus) (data 2008)	N	N	N
7	18-07- 2008	46,XY/45,X	N	N	Epichantal fold	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Quigley stage: 3, phallus length 3 cm, introitus vagina + MUE in perineum (hypospadias), testis -/ (cryptochidismus) (data 2008)	N	N	N
8	11-10- 2001	46,XY/45,X	Short stature	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Quigley stage: 4, phallus length 1,7 cm, MUE in perineum, labia minora and mayora +, testis -/ -	Tapering finger	Sandal gap	N
9	07-07- 1988	46,X,i(X)(q10)/ 45,X	Short stature	Microcephaly	N	Under- developed antihelix Prominent ear	N	N	N	N	N	N	N	N	Tanner 1, Quigley stage 6/7	Tapering finger 2, 4, and 5 Clinodactily 4 and 5 left, 5 right	N	N

														Cubitus valgus			
10	07-08- 2000	46,XX/46,XY	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Quigley stage: 2, MUE in glans, phallus length: 3,5 cm (micropenis) Labia majora (+),scrotum (-)testis -/1 in inguinal (data 2004)	Cubitus valgua	N	N
11	15-08- 1972	48,XXX	Tall stature	N	N	N	N	N	N	N	N	Fatty abdomen	N	Quigley stage: 1, phallus length 5,4 cm (micropenis), MUE in glans, testis 4/2 in scrotum (microtestis)(data 2004)	N	N	N
12	26-08- 1997	46,XY/47,XXY	N	N	Strabismus of right eye and eyelid is hanging	N	N	N	N	widely spaced nipples,	N	N	Quigley stage: 2, phallus length 2,6 (micropenis), MUE in corona (hypospadias), testis 2/3 in scrotum (microtestis) (data 2003)	polydactily right thumbtoe	N	N	
13	23-08- 1985	46,XX/45,X	N	N	N	N	N	N	N	Shield chest, widely spaced nipples	N	N	Quigley stages 6	N	N	N	
14	17-09- 1981	46 XX,iXq/45,X	Short stature	N	N	N	N	N	Low hairline	widely spaced nipples	N	N	Quigley stages 6/7, tanner 1	N	N	N	
15	02-05- 1994	46,XY/45,X	Short stature	N	N	N	N	N	N	Gynaeco- masty	N	N	Quigley stage 1, Phallus length: 4 cm (micropenis), MUE in glans, testis -/8-10 ml in scrotum	N	N	N	

													<i>(cryptochidismus) (data 2007)</i>			
16	06-09-2003	46,X,i(X)(q10)/45,X	short stature	N	N	N	N	N	Webbing neck, Low hairline	N	N	Spina bifida	N	Stubby hand	N	N
17	29-08-1958	46,XX/45,X	Short stature	N	N	N	N	N	Weebing neck, Low hairline	N	N	N	Quigley stages 6/7, tanner 1,	N	N	N

LAMPIRAN II - Pemeriksaan Sitogenetik

- a. Bahan yang diperiksa
 - Darah vena/ kapiler yang berheparin

- b. Reagen yang dibutuhkan
 1. Media berupa TC 199 (medium rendah asam folat) dan RPMI 1640 (medium yang kaya asam amino dan vitamin)
 2. bahan pemacu mitosis yaitu PHA (phytohaemagglutinin)
 3. Fetal Bovine Serum (FBS) atau Fetal Calf Serum (FCS).
 4. Colchicine atau Chalcemid
 5. KCL 0,075 M
 6. larutan Carnoy's (3 methanol: 1 asam asetat)

- c. Alat
 1. mikroskop
 2. slides
 3. pipet
 4. incubator
 5. freezer
 6. filter

- d. Cara Kerja
 - Prosedur Pengambilan bahan
 - Sebelum diambil darahnya, petugas mencatat identitas penderita dan mengambil informed consent dari orang tua anak tersebut. Darah vena diambil dari pembuluh darah vena cubiti, apabila sulit diambil dari darah vena, dapat dilakukan pengambilan darah melalui tusukan jari atau tumit kaki (terutama pada anak atau bayi yang baru lahir).

Prosedur Pemeriksaan Bahan

- Penanaman

Petugas meneteskan masing masing 7 tetes “buffy coat” atau 10 tetes dalam 2 tube berisi 5 ml media yang berbeda (TC 199 dan RPMI 1640) yang mengandung 10% FBS dan 100 mikroliter PHA-P. Kemudian, menginkubasi 2 tube tersebut dalam incubator biasa atau incubator yang mengandung 5% CO₂ pada suhu 37 C selama 72-96 jam dengan sudut kemiringan tabung 45° agar memberi peluang pada tumbuhnya sel di permukaan.

- Pemanenan

Pada saat pemanenan, petugas meneteskan 3 tetes colchicine atau colcemid pada setiap tabung, lalu menginkubasinya selama 30 menit. Dilanjutkan dengan memusingkan tabung tersebut selama 10 menit pada 1000 RPM. Lalu membuang supernatan, meresuspensi endapan yang ada dan menambahkan larutan hipotonik hangat KCL 0,075 M, kemudian meresuspensi homogen dan menginkubasinya pada suhu 37°C dalam waterbath selama 15 – 30 menit. Langkah selanjutnya adalah memusingkan tabung 1000 RPM selama 10 menit, membuang supernatan dan menambahkan 5 ml larutan fiksasi Carnoy’s melalui dinding tabung, lalu mengocoknya. Kemudian mengulangi pemberian fiksasi hingga 3 kali sampai didapatkan presipitat jernih. Residu disuspensikan dengan larutan Carnoy’s secukupnya sesuai dengan banyaknya pelet. Terakhir, meneteskan 2 tetes suspensi pada lokasi yang berbeda lalu menyebarkannya pada gelas obyek.

- Pengecatan :

1. Pengecatan Giemsa (pengecatan solid)

Preparat dicat dengan Giemsa 10% dalam larutan buffer Phosphate 6,8 selama 1 menit.

2. Pengecatan Banding

Pengecatan Trypsin tanpa penghangatan (GTG Banding)

Slide yang berumur lebih dari 3 hari, dicelup dalam larutan Trypsin 0,1% yang dilarutkan dengan PBS PH 6,8, kemudian langsung dicuci 2 x dengan PBS dan dicat dengan Giemsa 10 % dalam Phosphat buffer.

Analisis

Analisis untuk semua kasus menggunakan pengecatan G-Banding dengan minimal enam metafase dan penghitungan untuk 20 metafase. Apabila didapatkan kelainan mosaik, analisis paling sedikit didapatkan perbedaan pada 3 metafase dan bila didapatkan hanya 1 metafase yang berbeda maka penghitungan ditambah paling sedikit 40 metafase.

Prosedur laporan / diagnosis

Cara melaporkan bentuk / konstitusi kromosom adalah mengikuti cara yang diharuskan oleh ISCN, yakni: pertama kali tulis jumlah kromosom kemudian diikuti koma dan jenis kromosom seks, diikuti koma lagi dan selanjutnya jenis kelainan struktur (bila ada). Semua metafase yang sudah dianalisis, difoto kemudian ditentukan kariotipnya dan diambil kesimpulan dari hasil pemeriksaan.

LAMPIRAN III - Form Pemeriksaan Fisik

EXAMINER:

DATE:

LOCATION :

DATA PROBAND

NAME :

DOB :

ADDRESS/PHONE:

LAB. CODE :

Family/proband			
Gene	Mutation	DNA/fam.nr.	Laboratory

Clinical photographs yes/no	Archived where	Consent patient/parents for use in teaching and/or scientific publications/meetings
--------------------------------	----------------	---

Clinical genetic conclusion

	Diagnosis	Recurrence risk	Remarks
1			
2			
3			

Relevant patient organisation:

Literature given to patient/parents:

NAME AND ADDRESS OF REFERRING/TREATING DOCTORS

	Name	Specialism	Address
1.			
2.			
3.			

Date	Name supervisor	Signature of supervisor

PEDIGREE

Consanguinity yes/no

HISTORY

Conception

Exposition by profession/recreational?

Profession of man/father:

Profession of woman/mother:

Pregnancy:

fluxus

fever

skin problems

infections

trauma

toxycosis

diabetes mellitus

medicines

smoking

alcohol

X-ray/radiation

other intoxications

Prenatal care fromweeks GA by:

Prenatal diagnosis (indication and results):

Ultrasound examination (indication and results):

Delivery: by whom

where

gestational age

spontaneous

induction

artificial labour

position

duration

Apgar score

amniotic fluid

umbilical cord

placenta

W (P:)

L: (P:)

OFC:

(P:)

asphyxia

icterus

artificial ventilation:

how long in hospital:

Neonatal period:

feeding problems

hypotonia

Psychomotor development:

laughing

grasping

regression yes/no

making noises

sitting with help

rolling over

standing

walking

sitting without help

social contact

speech

behaviour

school

Past illnesses/admissions/operations

Paramedical treatment (physiotherapy, speech therapy etc.)

Prescribed medicines

SPECIFIC HISTORY

EXAMINATION

Date:

Age at examination:

General aspects

Bodily habitus:

Developmental level
motor :
cognitive:

Stature in proportion: yes/no

Measurements		P/SD		P/SD
weight			Ear length	AD AS
length/height			Nipple distance	
OFC			Chest circumference	
spanwidth			Penile length	
US/LS			Testis volume	ri le
Sitting height			Foot length	ri le
ICD			Hand length	ri le
OCD			Palml ength	ri le
IPD			finger III length	ri le
Palp. fissures				
Corneadiameter	OD OS			
fontanel				

HEAD

<u>General:</u>	form	micro/retrognathia
	forehead	mimics
	mid face	
<u>Eyes</u>	: position	form
	hypo/hypertelorism	tele/epicanthus
	blepharophimosis ri/le	ptosis ri/le
	microphthalmos ri/le	iris coloboma
	cornea	eye lids
	eye colour	eye movements
<u>Ears</u>	: position	fistula
	form	appendages
<u>Nose</u>	: form	philtrum
	choanae	
<u>Mouth</u>	: size	palate (uvula)
	lips	teeth
	tongue	gingiva
<u>Neck</u>	: : webbing	hairline
	fistula	movements

TRUNK

<u>Thorax</u>	: form: pectus excavatum/carinatum	heart
	mammae	lungs
	nipples	
<u>Abdomen</u>	: liver	spleen
	kidneys	hernia
	diastasis mm. recti	abdominal wall

Back : kyphosis/lordosis/scoliosis spina bifida
sacrale dimple anus

Genitalia : puberty stages (Tanner/Quigley) :
Testis volume :

LIMBS

Arms : proportions upper arm
muscle tone under arm
hands: syn/poly/clino/camptodactyly
palm creases

Legs : proportions upper leg
spiertonus lower leg
feet: syn/poly/clino/camptodactyly
pes cavus/planus

Hypermobility score: thumb to under arm 5th finger > 90°
elbows > 10°

knees > 10° hands to floor

Total/9

Contractures?

SKIN

Hair (incl.eyebrows, eyelashes) sweating
elasticity nails
pigment changes others
bullae/ichthyosis/hyperkeratosis
vascular abnormalities

NERVOUS SYSTEM

Summary

Preliminary conclusion and differential diagnosis

Additional investigations/management

Results of additional investigations (with dates!)

biochemistry/clinical chemistry

cytogenetics

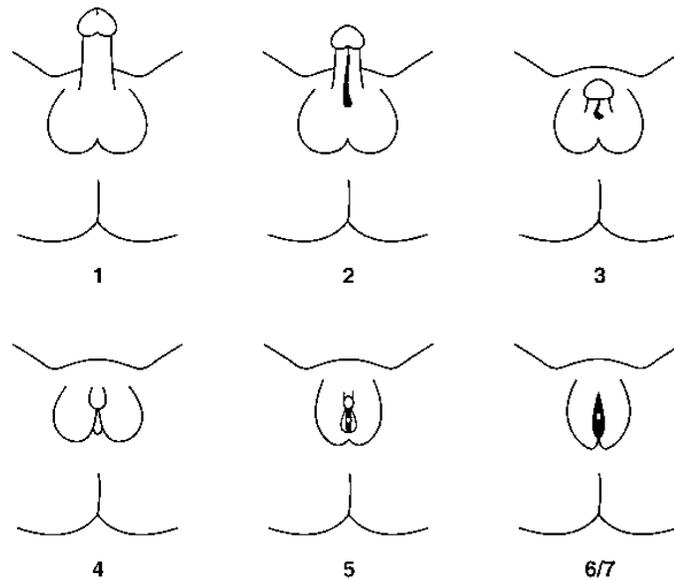
DNA

imaging

IQ

consultands

LAMPIRAN IV - *Quigley stages*



- Grade 1* : maskulinisasi normal *in utero*;
- Grade 2* : fenotip pria dengan kelainan ringan pada maskulinisasi (contohnya *isolated hypospadias*)
- Grade 3* : fenotip pria dengan kelainan berat pada maskulinisasi- penis pendek, hipospadia perineoskrotal skrotum bifida atau kriptorkidismus
- Grade 4* : ambigus genital berat – klitoris menyerupai falus, plika labioskrotal, orifisium perineal tunggal;
- Grade 5* : fenotip wanita dengan fusi labium posterior dan klitoromegali
- Grade 6/7* : fenotip wanita (pada grade 6 terdapat rambut pubis pada saat dewasa, grade 7 tidak terdapat rambut pubis pada saat dewasa).