

Pendekatan Praktis Perawakan Pendek Pada Anak



Editor:

- Muhammad Faizi
- Nur Rochmah
- Sally R. Lestari

Pendekatan Praktis Perawakan Pendek pada Anak

Editor : Muhammad Faizi
Nur Rochmah
Sally R. Lestari

Cetakan Pertama : 2019
ISBN : 978-602-51534-9-5

“Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seijin penulis”

KATA PENGANTAR

Pertumbuhan merupakan suatu proses yang dinamik, berkaitan dengan perubahan kuantitatif ditandai peningkatan ukuran. Kesehatan umum anak-anak dapat dipantau dari pertumbuhannya. Pemantauan pertumbuhan anak merupakan bagian dari program pencegahan kesehatan anak yang bisa dilihat dari kurva pertumbuhan anak. Pertumbuhan abnormal dapat merujuk adanya suatu kelainan pada anak yang tampaknya normal.

Perawakan pendek atau *short stature* merupakan tinggi badan di bawah persentil 3 atau -2 SD pada kurva pertumbuhan yang berlaku pada populasi tersebut. Perawakan pendek dapat merupakan suatu variasi yang normal atau patologis. Selain nutrisi, genetik, lingkungan dan hormon juga dapat mempengaruhi terjadinya perawakan pendek. Prevalensi perawakan pendek di dunia sudah mencapai angka yang patut dipertimbangkan. Di Indonesia, prevalensi perawakan pendek pada balita mencapai 30.8% di tahun 2018.

Perawakan pendek pada anak dapat menimbulkan gangguan kesehatan mental pada anak maupun orang tua. Perawakan pendek akan menimbulkan rasa cemas pada anak dan keluarga karena memengaruhi rasa percaya diri anak. Pemantauan pertumbuhan anak oleh bidan, perawat, dokter umum maupun dokter spesialis merupakan kunci utama dalam deteksi awal perawakan pendek. Buku ini diharapkan dapat memberikan bekal pada tenaga kesehatan untuk diagnosis dan penanganan perawakan pendek.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua kontributor atas upayanya memberikan sumbangsih yang positif untuk tenaga kesehatan dan anak Indonesia. Kami berharap buku ini dapat dipergunakan oleh semua pihak baik petugas kesehatan, pemegang kebijakan dan pasien perawakan pendek, sehingga kewaspadaan dan pengelolaan pasien dengan perawakan pendek dapat lebih baik di masa mendatang.

Surabaya, Agustus 2019

Penulis

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	iv
Fisiologi Pertumbuhan	1
Pendekatan Tata Laksana Perawakan Pendek (<i>Short Stature</i>) pada Anak	23
<i>Practical Approach To Bone Age Assessment</i>	89

FISIOLOGI PERTUMBUHAN

Muhammad Faizi, Nur Rochmah, Henry Wicaksono, Sally R Lestari

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Pertumbuhan anak adalah suatu proses yang kompleks dan merupakan suatu hasil dari proses interaksi berbagai hal, yaitu faktor genetik, nutrisi (jumlah kalori, protein, kalsium, mineral, dan vitamin), lingkungan (jam tidur yang cukup, olahraga, faktor psikosial) dan faktor endokrin (hormon pertumbuhan, hormon tiroid, hormon seks, insulin, hormon adrenal, faktor pertumbuhan seperti IGF-1 dan IGF-2). Pertumbuhan pada anak terjadi terutama pada lempeng epifisis yang merupakan tempat terjadinya deposisi tulang sehingga terjadi penambahan tinggi badan. Pola pertumbuhan seorang anak merupakan salah satu indikator dari kesehatannya secara umum.^{1,2}

Pertumbuhan adalah proses yang dinamis dimana terdapat perubahan somatik pada perawakan, proporsi tubuh dan komposisi tubuh yang melibatkan hiperplasia (pertambahan jumlah sel), hipertrofi (pertambahan ukuran sel) dan apoptosis

(kematian sel yang terprogram) sel. Pertumbuhan linier manusia dimulai dari fertilisasi kemudian mengalami kemajuan melewati fase prenatal, bayi, anak-anak dan akan diakhiri dengan adanya penutupan pada lempeng epifisis dan metafisis pada tulang panjang pada akhir masa pubertas; meskipun pertumbuhan seluler pada beberapa organ, contohnya hati, akan terus berlanjut sepanjang hidup.¹ Pemahaman mengenai pola pertumbuhan yang normal dan faktor-faktor yang memengaruhi proses tersebut diperlukan bagi klinisi untuk mengevaluasi pasien dengan gangguan pertumbuhan dan diharapkan akan dapat menentukan mana yang memerlukan penanganan medis.

DETERMINASI PERTUMBUHAN NORMAL

Pertumbuhan Prenatal¹

Pertumbuhan prenatal adalah fase pertumbuhan paling cepat yang dimulai dengan zigot yang terbentuk saat pembuahan dan berakhir dengan rata-rata panjang bayi 51 cm saat lahir. Trimester pertama adalah tahap pertumbuhan yang cepat dan diferensiasi organ dengan pembentukan ektoderm, endoderm, dan mesoderm dalam piringan embrionik (*embryonic disk*). Hipertrofi sel menghasilkan kecepatan puncak panjang janin 2,5 cm per minggu selama trimester kedua. Pada trimester ketiga, terjadi pematangan organ dan penambahan berat badan maksimal. Studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa 'gangguan' selama periode kritis pertumbuhan janin menyebabkan berkembangnya masalah kesehatan di kemudian hari, misalnya: 'hipotesis Barker' - menunjukkan bahwa peristiwa

yang berkontribusi terhadap bayi berat badan lahir rendah juga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular pada saat dewasa.

Pertumbuhan prenatal terutama lebih dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik daripada faktor intrinsik, seperti: fungsi plasenta, anatomi ibu, aliran darah dan nutrisi. Ukuran dan nutrisi ibu adalah faktor yang paling berpengaruh. Ibu yang lebih berat menghasilkan bayi yang lebih besar. Bayi laki-laki rata-rata 150 g lebih berat, lebih panjang 0,9 cm dan memiliki massa otot sedikit lebih besar daripada perempuan saat lahir, yang mungkin karena peningkatan produksi testosteron mereka menjelang waktu aterm, hal ini biasa disebut sebagai '*mini adolescence*'.

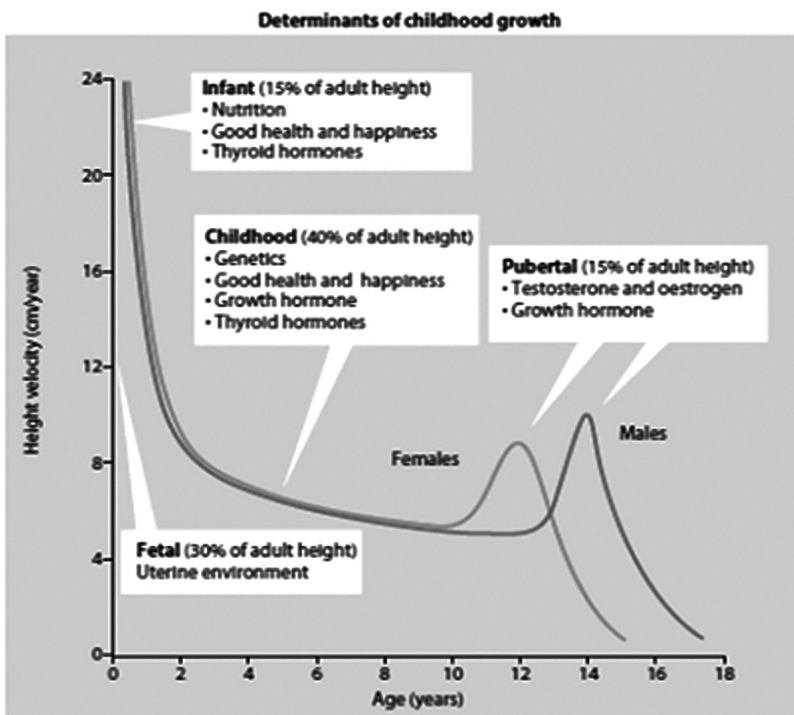
Mutasi genetik tampaknya memiliki sedikit efek pada pertumbuhan janin kecuali bagi mereka yang mempengaruhi pertumbuhan skeletal. Temuan ini menunjukkan bahwa tidak semua gen diekspresikan pada saat kelahiran dan sebagian dapat menjelaskan korelasi yang lemah antara ukuran pada saat kelahiran dengan dewasa. Meskipun kadar *growth hormone* (GH) serum tinggi selama kehidupan janin, sekresi GH dalam rahim tampaknya memiliki pengaruh terbatas pada tingkat pertumbuhan linier janin atau ukuran saat lahir. Anak-anak dengan kekurangan GH rata-rata hanya 1-2 cm, atau 2-4% lebih pendek dari bayi normal saat lahir.

Penelitian pada hewan menunjukkan kurangnya respons pertumbuhan terhadap GH selama kehidupan janin mungkin disebabkan oleh reseptor spesifik GH di lempeng pertumbuhan

yang belum matur. Namun demikian, GH masih memiliki peran penting dalam kehidupan janin dan tampaknya memainkan peran yang lebih penting dalam proses diferensiasi seluler yang terlibat dalam lipogenesis dan angiogenesis.

Pengaruh hormon tiroid pada pertumbuhan prenatal tidak terlalu signifikan, sebagaimana terlihat pada pertumbuhan yang normal pada anak-anak terlahir dengan agenesis atau disgenesis tiroid.

Pertumbuhan Post-natal



Gambar 1.1. Pola pertumbuhan anak. Dikutip dari Dmitri (2018).³

Pertumbuhan post-natal digambarkan dengan konsep ICP, yang mana menjelaskan proses pertumbuhan linier yang dibagi menjadi tiga fase yaitu fase bayi (*infancy*), anak (*childhood*), dan pubertas (*puberty*).¹ Ciri-ciri fase pertumbuhan akan jelas terlihat pada seorang anak apabila dilakukan pemantauan pertumbuhan secara teratur. Akibat adanya pola pertumbuhan tersebut maka pada usia 2 tahun, tinggi badan rata-rata telah mencapai \pm 45-50% tinggi dewasa, sedangkan pada akhir fase anak atau pada awal pubertas rata-rata telah mencapai 80-85% tinggi dewasa.^{4,5}

Pertumbuhan post-natal pada fase bayi ditandai oleh kecepatan pertumbuhan yang pesat lalu diikuti dengan penurunan kecepatan secara progresif. Pada fase ini terjadi penambahan panjang anak berturut-turut sekitar 25 cm, 12 cm, dan 8 cm per tahun dalam 3 tahun pertama kehidupan. Fase ini diikuti oleh fase anak dengan pertumbuhan yang relatif stabil, yaitu 5-7 cm per tahun sampai awitan pertama pubertas dengan disertai penambahan berat badan per tahun yang relatif stabil. Kemudian fase ini diikuti oleh fase pubertas dengan akselerasi dan deselerasi pertumbuhan sampai terjadinya penutupan lempeng epifisis yang ditandai dengan berhentinya proses pertumbuhan.²

Fase Bayi (*Infancy*)

Fase ini merupakan representasi pertumbuhan post-natal dari pertumbuhan janin. Pertumbuhan pada periode ini ditandai dengan fase pertumbuhan yang sangat cepat pada tahun pertama kemudian kecepatan pertumbuhan ini menurun

dengan cepat sampai usia 2 tahun dan semakin melambat sampai usia 3 tahun. Hal ini terjadi sebagai akibat kombinasi perlambatan pengaruh periode bayi dan mulai berperannya komponen fase anak. Pada tahun pertama, penambahan tinggi badan anak kira-kira 1 1/2 kali panjang lahir, kemudian pada tahun kedua penambahan tinggi badan sekitar 10 cm. Pada satu tahun pertama penambahan berat badan menjadi 3 kali lipat dari berat lahir.²

Selama fase bayi terjadi proses kanalisasi untuk mencari potensi tinggi genetiknya. Pada fase ini sering terjadi *catch-down* atau *catch-up*, misalnya: bayi besar yang dilahirkan dari orang tua yang kecil akan memotong kurva pertumbuhan menuju persentil yang lebih rendah sesuai dengan potensi tinggi genetiknya; demikian juga sebaliknya bayi kecil yang dilahirkan dari orang tua besar akan tumbuh memotong dan menuju garis persentil yang lebih tinggi sesuai potensi genetiknya. Pertumbuhan *catch-up* biasanya terjadi antara kelahiran dan usia 6-18 bulan sedangkan pertumbuhan *catch-down* dimulai pada usia 3-6 bulan dan selesai pada usia 9-20 bulan. Sebagian besar proses kanalisasi sudah tercapai pada usia 24 bulan.^{4,5}

Fase Anak (*Childhood*)

Pada fase ini pertumbuhan anak relatif stabil dan lambat sampai pada fase berikutnya. Fase ini menghasilkan peningkatan tinggi duduk dan *leg length*, yang merupakan komponen utama dalam penambahan tinggi badan. Hampir 2/3 tinggi badan

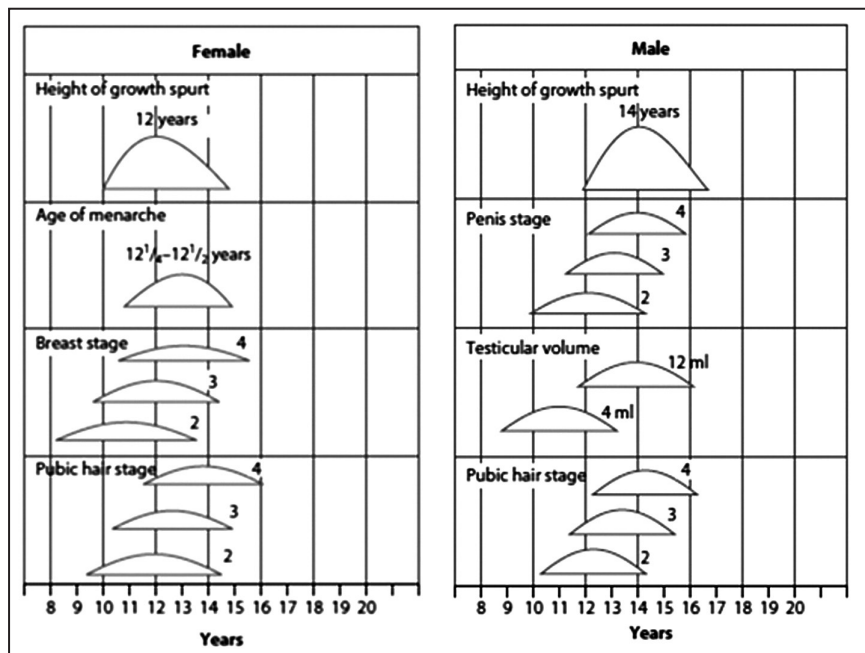
tercapai pada fase ini. Pada fase ini pertumbuhan anak berkisar antara 5-7 cm pertahunnya.²

Pada fase anak, pengaruh hormon pertumbuhan (*growth hormone*) sebagai motor penggerak pertumbuhan sudah mendominasi selain hormon tiroksin. Seorang anak yang tumbuh secara konstan pada jalur pertumbuhannya, sangat besar kemungkinannya tidak mempunyai masalah hormonal pada pertumbuhannya walaupun termasuk perawakan pendek. Indikasi adanya masalah pertumbuhan pada fase ini terlihat dengan adanya pergeseran persentil sehingga semakin menjauh dari lajur genetiknya karena melambatnya kecepatan pertumbuhan. Kecepatan pertumbuhan < 4 cm/tahun pada fase anak merupakan *cut off point*.^{4,5}

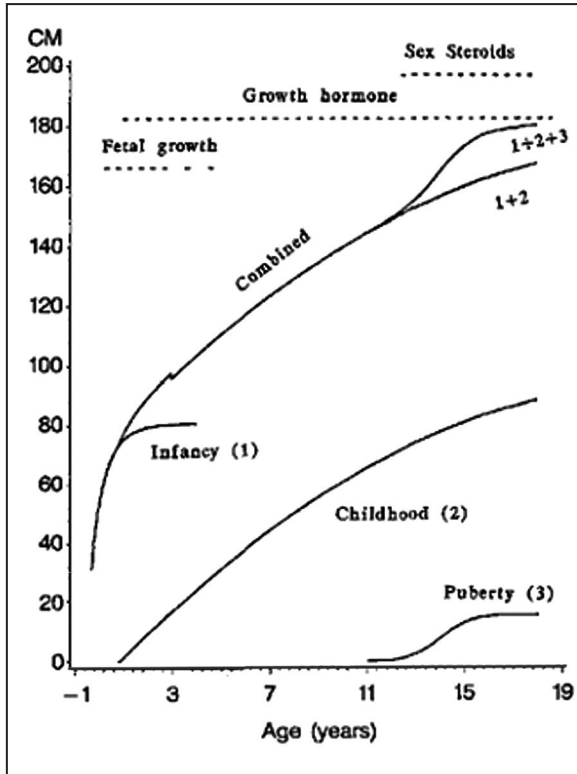
Fase Pubertas (*Puberty*)

Pada fase pubertas terjadi percepatan pertumbuhan karena pengaruh peningkatan hormon steroid seks dan hormon pertumbuhan yang ditandai dengan lonjakan pertumbuhan dari 8 hingga 14 cm pertahun. Kita akan melihat tiba-tiba anak cepat sekali bertambah tingginya dan kemudian pelan-pelan pertumbuhan anak berhenti. Pengaruh jenis kelamin pada pola pertumbuhan lebih nyata pada fase pubertas dibandingkan fase yang lain. Fase pubertas timbul lebih awal pada perempuan dibandingkan laki-laki. Kecepatan pertumbuhan maksimal pada anak perempuan lebih kecil dari anak laki-laki, sehingga pada umumnya lelaki dewasa lebih tinggi daripada perempuan dewasa. Pada anak perempuan, pacu tumbuh pubertas umumnya

dimulai sekitar usia 10 tahun, namun bisa jadi dimulai sejak usia lebih dini yakni 8 tahun pada anak tipe matang awal. Pada anak laki-laki, pacu tumbuh terjadi lebih lambat, umumnya pada usia 12 tahun, namun bisa jadi lebih dini saat usia 10 tahun pada anak tipe matang awal. Pada fase ini banyak sekali terjadi perubahan disamping penambahan tinggi badan, juga perubahan bentuk fisik, timbulnya tanda-tanda sekunder, perubahan emosi, dll. Fase ini kemudian akan berakhir, dan dengan demikian proses pertumbuhan anak akan selesai.¹⁻³



Gambar 1.2. Pola pertumbuhan dan perkembangan seks sekunder pada anak perempuan dan anak laki-laki. Dikutip dari Dmitri (2018).³



Gambar 1.3. Konsep ICP. Dikutip dari Karlberg (1989).⁶

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI PERTUMBUHAN

Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang memengaruhi pertumbuhan adalah nutrisi, faktor psikologis, aktivitas fisik dan cuaca. Malnutrisi masih merupakan salah satu penyebab perawakan pendek di negara berkembang. Namun, di negara maju sering terlihat pada penyakit kronis atau kondisi psikis seperti *inflammatory*

bowel disease, cystic fibrosis, gagal ginjal kronis, coeliac disease dan *anorexia nervosa*. Meskipun stres akut menstimulasi sekresi *growth hormone* (GH), anak dengan paparan stres kronis akan tersupresi kadar *growth hormone*-nya, sehingga menyebabkan kegagalan pertumbuhan. Efek aktivitas fisik pada tinggi, pubertas dan maturasi tulang bervariasi. Variasi hingga 0.7 cm dapat dilihat pada pengukuran tinggi pada satu hari.¹

Faktor Genetik

Terdapat variasi pada kecepatan pertumbuhan dan tinggi akhir pada beberapa populasi, hal ini dipengaruhi oleh faktor genetik. Tinggi akhir pada dewasa sangat dipengaruhi oleh genetik. Mutasi pada gen yang memengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis akan memengaruhi produksi atau kerja dari *growth hormone*. Mutasi gen yang memengaruhi insulin, hormon tiroid dan hormon seks juga akan menimbulkan perawakan yang abnormal.¹

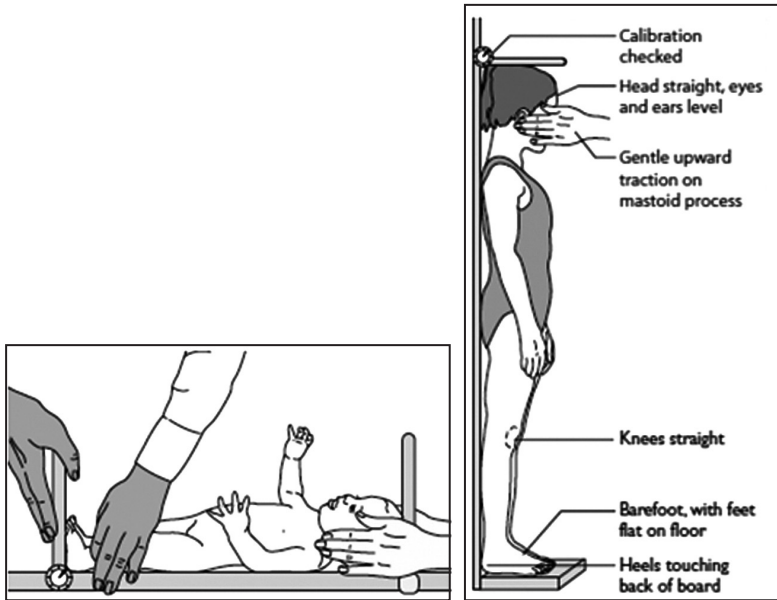
Faktor Hormonal^{1,2,7}

1. *Growth hormone*, berperan dalam seluruh fase pertumbuhan, dikeluarkan secara episodik dan hampir selalu terdapat dalam kadar yang sangat rendah. Hormon ini meningkat pada saat olahraga dan saat tidur. Pada periode pubertas, sekresi hormon ini akan sangat meningkat secara bersamaan dengan peningkatan hormon steroid seks yang akan menyebabkan pacu tumbuh.

2. Hormon tiroid, berperan penting dalam maturasi tulang pada masa prenatal dan post-natal serta proses mielinisasi sistem saraf pusat pada masa prenatal. Hormon tiroid mempunyai efek pada sekresi hormon pertumbuhan, memengaruhi kondrosit secara langsung dengan meningkatkan sekresi IGF-1, serta memacu maturasi kondrosit.
3. Hormon steroid seks, berperan penting dalam proses diferensiasi seks, tidak berperan pada pertumbuhan prepubertas. Pada fase pubertas, testosterone berperan dalam proses pacu tumbuh serta menginduksi pertumbuhan seks sekunder, sedangkan pada wanita, hormon estrogen yang berpengaruh.
4. Insulin, berpengaruh pada pertumbuhan post-natal. Keadaan defisiensi insulin pada anak akan menyebabkan terjadinya penurunan kecepatan pertumbuhan.
5. Somatomedin (IGF-1), merupakan perantara yang diperlukan dalam kerja *growth hormone* pada tulang.

PARAMETER KLINIS UNTUK MENGUKUR PERTUMBUHAN

1. Pertumbuhan linier. Pertumbuhan linier diukur melalui panjang badan pada anak usia <2 th yang dilakukan pengukuran secara horizontal, sedangkan tinggi badan pada anak usia >2 tahun dilakukan pengukuran dengan alat stadiometer. Kemudian hasil pengukuran tersebut di-plot pada kurva pertumbuhan.^{2,3,7}



Gambar 1.4. Pengukuran pertumbuhan linier pada anak <2 tahun dan pada anak >2 tahun. Dikutip dari Dmitri (2018).³

2. Indeks massa tubuh (IMT; berat badan [kg]/ tinggi badan [cm]²) diukur dan di-plot pada kurva pertumbuhan yang sesuai. Berat badan merupakan parameter yang lebih dapat berubah-ubah bila dibandingkan dengan tinggi badan, tergantung oleh karena adanya penyakit yang akut dan perubahan pada nutrisi, aktivitas, dan massa otot. IMT direkomendasikan sebagai parameter untuk mengukur anak usia lebih dari 2 tahun yang *overweight* dengan IMT dari persentil 85 ke 94 tergantung usia, atau *obese* dengan IMT pada atau lebih dari persentil 95 tergantung usia.^{2,7}
3. Kecepatan pertumbuhan dan pola pertumbuhan. Pertumbuhan merupakan suatu proses yang dinamik,

sehingga satu kali pengukuran tidak banyak berarti dalam menilai pertumbuhan sehingga diperlukan pengukuran yang berkala untuk menilai kecepatan pertumbuhan dalam satu satuan waktu. Minimal lama pengukuran selama 6 bulan diperlukan untuk menilai kecepatan pertumbuhan yang berarti. Hambatan kecepatan pertumbuhan dapat menggambarkan beratnya penyakit, normalisasi kecepatan pertumbuhan dapat menggambarkan proses penyembuhan. Kecepatan pertumbuhan diperlukan untuk melihat pola pertumbuhan. Apakah pola pertumbuhan sejajar dengan persentil atau melenceng untuk menentukan tindakan selanjutnya. Anak-anak biasanya bertumbuh dengan pola normal sesuai kanal pertumbuhannya. Pertumbuhan memotong garis persentil masih dianggap normal jika terjadi pada tahun pertama kehidupan, setelah satu tahun biasanya pemotongan melalui garis persentil tidak terjadi lagi. Pada saat pubertas, pertumbuhan dengan pemotongan garis persentil ini dapat lagi terlihat. Pada tahun-tahun pertama kecepatan pertumbuhan ini masih relatif tinggi, kemudian menjadi relatif stabil sebesar 5-7 cm per tahun sampai usia pubertas. Pada saat pubertas terjadi lagi percepatan pertumbuhan, pada anak perempuan pertambahan tinggi selama periode ini kira-kira 8.3 cm/tahun dan pada anak laki-laki 9.5 cm/tahun. Anak dengan defisiensi GH akan mengalami pertumbuhan di bawah persentil 25 pada kurva kecepatan pertumbuhan. Pertumbuhan pada anak akan mencapai targetnya sesuai genetik sehingga tinggi akhir pada anak akan dapat diprediksi. Untuk menentukan target

tinggi yang menggambarkan potensi tinggi genetik pada anak, terlebih dahulu menghitung rata-rata tinggi orang tua dan menambahkan 6.5 cm untuk anak laki-laki atau mengurangi 6.5 cm untuk anak perempuan, lalu kemudian potensi tinggi genetik pada anak dapat diperkirakan berada kurang lebih 7 hingga 10 cm dari perhitungan tersebut.^{2,7-9}

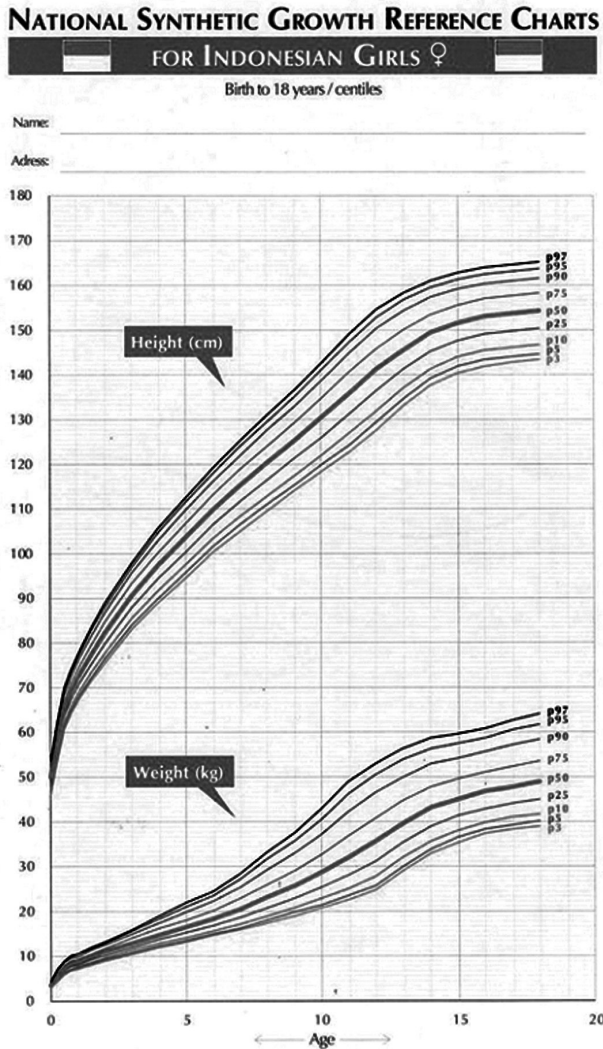
4. Proporsi tubuh (*body proportion*) dibagi atas tubuh bagian atas dan bagian bawah. Untuk melihat proporsi tubuh dilakukan dengan membandingkan tinggi duduk terhadap tinggi badan, *subischial leg length* terhadap tinggi badan dan menghitung rasio segmen atas terhadap segmen bawah tubuh. Secara konseptual, proporsi tubuh bagian bawah (segmen bawah) diperoleh dengan mengukur jarak bagian atas simfisis pubis sampai telapak kaki; bagian atas diambil dengan mengurangi tinggi badan dengan bagian bawah tubuh. Namun secara praktis, segmen atas tubuh sering diukur dengan cara mengukur tinggi duduk seseorang; sedangkan segmen bawah adalah hasil pengurangan tinggi berdiri dengan tinggi duduk. Rasio proporsi segmen atas dan bawah ini dibandingkan dengan nilai standar untuk umur dan jenis kelamin. Rasio segmen atas terhadap segmen bawah tubuh yang semula sekitar 1,7 pada saat lahir akan mendekati nilai 1 pada usia 8-10 tahun. Adanya suatu perubahan yang signifikan pada proporsi tubuh terjadi pada masa pubertas. Beberapa gangguan pertumbuhan dikarakteristikan dengan adanya proporsi tubuh yang abnormal.^{2,7}

5. Lingkar kepala diukur dari lingkar frontooksipital, selain mengukur besar kepala, juga mengukur pertumbuhan otak. Pengukuran ini penting untuk menilai adanya perkembangan yang terlambat atau kecurigaan adanya hidrosefalus.^{3,7}

KURVA PERTUMBUHAN

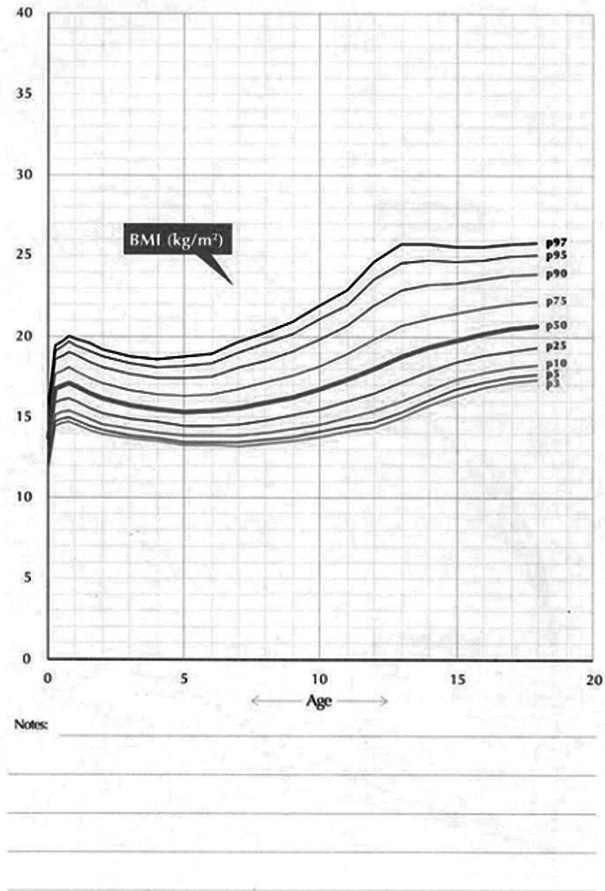
Terdapat dua jenis kurva pertumbuhan yang dapat digunakan untuk memantau pertumbuhan anak yaitu kurva standar pertumbuhan (*growth standard*) dan kurva referensi pertumbuhan (*growth reference*). Kurva standar pertumbuhan menggambarkan kondisi pertumbuhan optimal bila anak hidup dalam kondisi ideal. Sementara kurva referensi pertumbuhan menggambarkan pertumbuhan anak sesuai dengan populasi acuannya.²

Kurva Referensi Pertumbuhan Anak Indonesia



Gambar 1.5. Kurva referensi pertumbuhan anak Indonesia untuk perempuan (TB dan BB). Dikutip dari Pulungan *et al.* (2018).¹⁰

NATIONAL SYNTHETIC GROWTH REFERENCE CHARTS
FOR INDONESIAN GIRLS ♀
 Birth to 18 years / centiles



DGA Deutsche Gesellschaft für Auxologie

Gambar 1.6. Kurva referensi pertumbuhan anak Indonesia untuk perempuan (BMI). Dikutip dari Pulungan *et al.* (2018).¹⁰

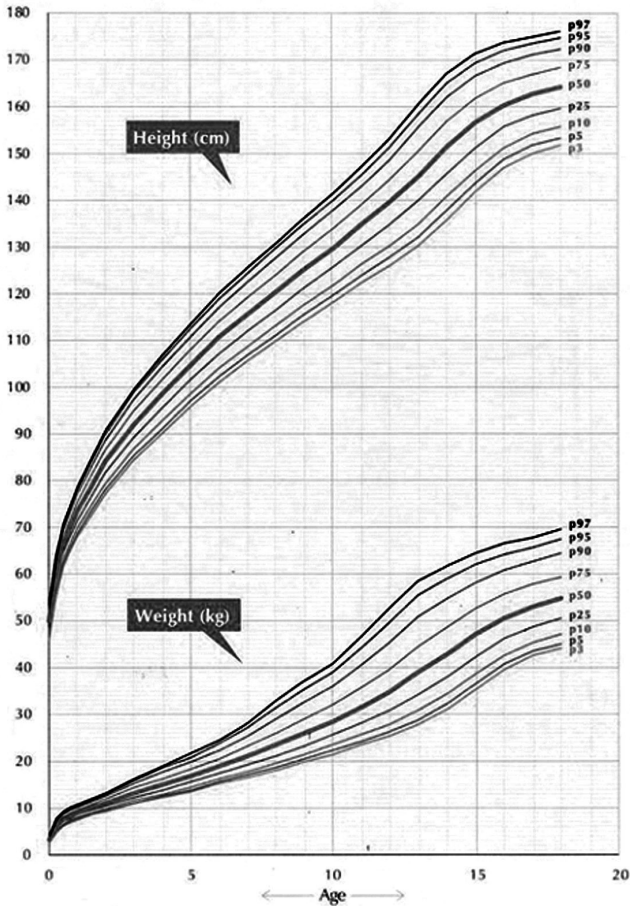
NATIONAL SYNTHETIC GROWTH REFERENCE CHARTS

FOR INDONESIAN BOYS ♂

Birth to 18 years / centiles

Name: _____

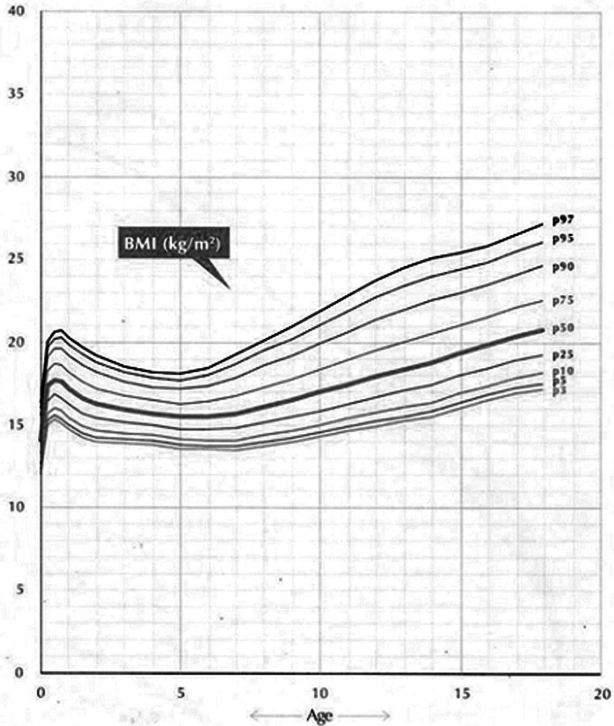
Adress: _____



Gambar 1.7. Kurva referensi pertumbuhan anak Indonesia untuk laki-laki (TB dan BB). Dikutip dari Pulungan *et al.* (2018).¹⁰

NATIONAL SYNTHETIC GROWTH REFERENCE CHARTS FOR INDONESIAN BOYS ♂

Birth to 18 years / centiles



Notes:

Gambar 1.8. Kurva referensi pertumbuhan anak Indonesia untuk laki-laki (BMI). Dikutip dari Pulungan *et al.* (2018).¹⁰

DAFTAR PUSTAKA

1. Wei C & Gregory JW. Physiology of Normal Growth. *Paediatrics and Child Health*. 2009;19(5):236-240.
2. Batubara, JRL. Pertumbuhan Normal. In: Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AP, editors. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. 2nd ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2017. p.18-28.
3. Dmitri P. Growth & Puberty. In: Lissauer T & Carroll W, editors. *Illustrated Textbook of Paediatrics*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.194-210.
4. Batubara JR & Faisal F. Perawakan Pendek. In: Batubara JR, Tridjaja B, Pulungan AB, editors. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. 2nd ed. Jakarta Pusat: IDAI; 2018. p.30-38.
5. Tridjaja B. Short Stature (Perawakan Pendek) Diagnosis dan Tata Laksana. In: Trihono PP, Djer MM, Sjakti HA, Hendrarto TW, Prawitasari, editors. *Best Practices in Pediatrics*. Jakarta: IDAI cabang Jakarta; 2013. p.11-18.
6. Karlberg J. A Biologically-Oriented Mathematical Model (ICP) for Human Growth. *Acta Paediatr Suppl*. 1989;350:70-94.
7. Cuttler L, Misra M & Koontz M. Somatic Growth and Maturation. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts JT, Weir GC, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.382-417.e12.
8. Styne DM. *Pediatric Endocrinology: A Clinical Handbook*. Switzerland: Springer; 2016.

9. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P & Rosenfeld RG. Disorders of Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Secretion and Action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.292-494.e1.
10. Pulungan A, Julia M, Batubara JRL & Hermanussen M. Indonesian National Synthetic Growth Charts. *Acta Scientific Paediatrics*. 2018; 1(1):20-34.

PENDEKATAN TATA LAKSANA PERAWAKAN PENDEK (*SHORT STATURE*) PADA ANAK

**Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Henry Wicaksono, Luh Ayu Asri
Wijani, Rinaldo Bagoes Dinatha, Sally R Lestari, Latifatu Choirunisa**

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DEFINISI DAN BATASAN

Perawakan pendek didefinisikan sebagai tinggi badan (TB) kurang dari -2 standar deviasi (SD) atau di bawah persentil ke-3 sesuai jenis kelamin dan usia rata-rata sesuai kurva pertumbuhan yang berlaku pada populasi tersebut. Perawakan pendek bukan merupakan suatu diagnosis akhir, tapi langkah awal untuk menentukan apakah kelainan tersebut bersifat patologis atau fisiologis (varian normal). Pada perawakan pendek, dengan tinggi badan antara -2SD dan -3SD kira-kira 80% adalah varian normal. Sedangkan bila tinggi badan <-3SD maka kemungkinan patologis adalah 80%. Menentukan etiologi perawakan pendek yang tepat akan menentukan apakah pasien tersebut perlu dirujuk (patologis) ke ahli endokrin anak atau tidak (varian normal/fisiologis).^{1,2}

Penyebab perawakan pendek secara umum disebabkan oleh: perawakan pendek idiopatik yang didefinisikan sebagai perawakan pendek dengan etiologi yang tidak diketahui; variasi normal perawakan pendek yang dapat berupa *familial short stature* dan *constitutional delay of growth and puberty* (CDGP); perawakan pendek patologis yang meliputi defisiensi hormon pertumbuhan (*growth hormone deficiency*), hipotiroid, dan Sindrom Turner. Penyebab lain dapat berupa penyakit hati, ginjal, gastrointestinal, dan sindrom genetik lainnya.¹⁻³

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan hasil RISKESDAS 2018, dilaporkan bahwa 30.8% anak balita Indonesia termasuk kategori sangat pendek dan pendek. Sedangkan menurut hasil RISKESDAS 2013, jumlahnya sebesar 37.2%. Indikator tinggi badan menurut umur (TB/U) yang digunakan RISKESDAS adalah dibawah persentil -3SD untuk kategori sangat pendek dan persentil -3SD sampai dengan -2SD untuk kategori pendek. Angka balita pendek tertinggi (42.6%) dan terendah (17.7%) ditemukan masing-masing pada provinsi Nusa Tenggara Timur dan DKI Jakarta. Menurut WHO, *stunting* merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat apabila angka *stunting* yang ditemukan di lapangan lebih dari 20%. Dengan adanya data ini, target RPJMN 2019 baduta sangat pendek dan pendek diturunkan menjadi 28%.⁴

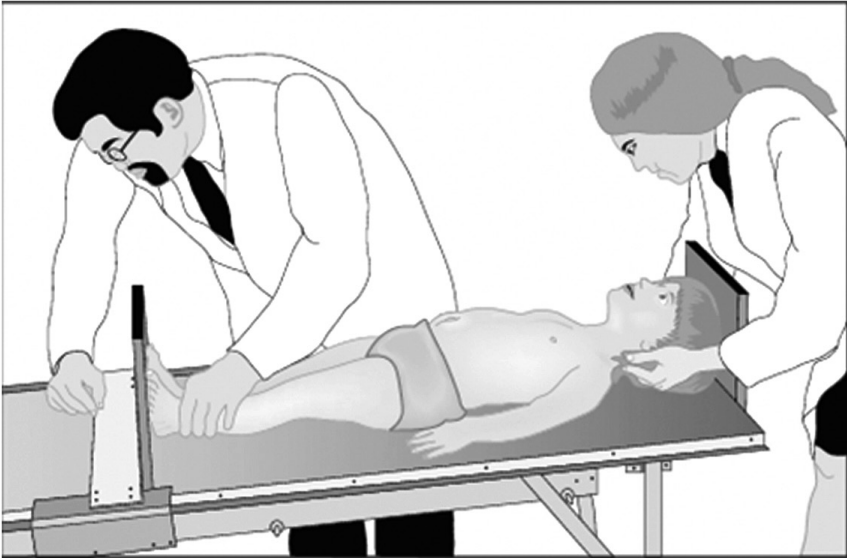
Penelitian yang dilakukan terhadap 115.000 anak di Amerika Serikat melaporkan bahwa dari 555 anak dengan perawakan pendek dan kecepatan tumbuh kurang dari 5 cm

dalam 1 tahun, hanya 5% yang memiliki kelainan endokrin, sementara 95% lainnya tidak memiliki gangguan endokrin. Penelitian yang dilakukan di Iran menunjukkan etiologi perawakan pendek yang termasuk familial sebanyak 33.6%, *constitutional delay of growth and puberty* (CDGP) sebanyak 19.7%, sedangkan yang disebabkan oleh defisiensi hormon pertumbuhan sebesar 6.1%.^{3,5,6}

EVALUASI PERTUMBUHAN

Berikut adalah langkah-langkah sistematis yang harus dilakukan dan dinilai secara cermat dalam mengevaluasi pertumbuhan seorang anak:^{1,7,8}

1. Anamnesis meliputi riwayat prenatal, natal, dan post-natal, riwayat penyakit yang diderita sebelumnya (kejang, demam lama, batuk kronis, dsb), riwayat penggunaan terapi steroid, terapi ADHD, dan anti kejang.
2. Pengukuran status antropometri yang akurat sesuai dengan kurva, jenis kelamin, dan usia kronologis atau usia koreksi yang sesuai. *Infant* dan *Toddler* dilakukan pengukuran berat badan, panjang badan, dan lingkaran kepala. Usia 2-20 tahun dilakukan pengukuran berat badan, tinggi badan, dan *body mass index* (BMI). Panjang badan pada anak usia < 2 th dilakukan pengukuran horizontal, sedangkan tinggi badan pada anak usia > 2 tahun dilakukan pengukuran dengan alat stadiometer.



Gambar 2.1. Pengukuran panjang badan anak usia < 2 tahun dengan menempatkan anak pada posisi supinasi, tubuh ekstensi penuh, kantung mata - meatus akustikus eksterna tegak lurus terhadap sumbu tubuh.
Dikutip dari Nicol *et al.* (2010).⁹



Gambar 2.2. Pengukuran tinggi badan anak > 2 tahun dilakukan bila anak dapat berdiri sendiri, belakang kepala - punggung - pantat - betis menempel pada dinding vertikal dari stadiometer.
Dikutip dari Nicol *et al.* (2010).⁹

Hasil pengukuran harus diplot pada kurva yang sesuai dengan umur dan jenis kelaminnya. Berat badan juga harus diukur sebagai bahan informasi tambahan untuk penentuan status gizi. Panjang/tinggi badan di bawah -2 standar deviasi (SD) atau < persentil ke 3 disebut perawakan pendek.

Tinggi badan > -2 SD atau di atas persentil ke 3 umumnya tidak memerlukan pemeriksaan lebih lanjut kecuali bila didapatkan penurunan persentil tinggi badan yang progresif yang mengakibatkan gagal tumbuh, adanya tanda dismorfik, atau penyakit sistemik yang mendasari.

Tinggi badan kurang atau sama dengan persentil ke 3 (< -2 SD) termasuk perawakan pendek yang delapan puluh persennya merupakan varian normal, namun diperlukan adanya evaluasi lebih lanjut. Diperlukan rujukan ke spesialis apabila laju pertumbuhan sangat rendah.

Tinggi badan kurang atau sama dengan persentil ke 1 ($< -2,25$ SD) termasuk perawakan pendek ekstrim yang memerlukan rujukan ke sub-spesialis untuk evaluasi lebih mendalam. Delapan puluh persennya merupakan patologis.

3. Kecepatan pertumbuhan. Pengukuran sebaiknya dilakukan 2 kali setidaknya tiap 3-6 bulan hingga 12 bulan untuk mengetahui kecepatan pertumbuhan.

Tabel 2.1. Kecepatan pertumbuhan normal sesuai usia.

Usia	Kecepatan Pertumbuhan per Tahun
Lahir - 12 bulan	23 - 27 cm (9.06 - 10.63 inch)
12 - 24 bulan	10 - 14 cm (3.94 - 5.51 inch)
2 - 3 tahun	8 cm (3.15 inch)
3 - 5 tahun	7 cm (2.76 inch)
5 tahun - usia pubertas	5 - 6 cm (1.97 - 2.36 inch)
Pubertas	Perempuan: 8 - 12 cm (3.15 - 4.72 inch) Laki-laki: 10 - 14 cm (3.94 - 5.51 inch)

Sumber: Barstow C & Rerucha C (2015)¹

Untuk anak usia > 2 tahun, perlu curiga gagal tumbuh bila:

- a. Kurva tinggi badan per usia menyimpang turun memotong 2 garis persentil.
- b. Atau jika terjadi penurunan laju pertumbuhan sebagai berikut:
 - Usia 2 - 4 tahun: < 5,5 cm/tahun
 - Usia 4 - 6 tahun: < 5 cm/tahun
 - Usia 6 tahun - pubertas: < 4 cm/tahun (laki-laki); < 4,5 cm/tahun (perempuan)

Anak berperawakan pendek dengan laju pertumbuhan di atas nilai ambang biasanya merupakan perawakan pendek non-patologis. Untuk anak-anak demikian evaluasi dasar perawakan pendek meliputi riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, perkiraan tinggi dewasa, dan penentuan usia tulang.

Anak berperawakan pendek dengan laju pertumbuhan di bawah nilai ambang lebih sering merupakan perawakan pendek patologis, sedangkan anak berperawakan pendek dengan laju pertumbuhan jauh di bawah nilai ambang hampir dapat dipastikan merupakan perawakan pendek patologis dan memerlukan pemeriksaan lanjutan untuk dicari penyebab gagal tumbuhnya.

4. *Midparental height*. Sebagian anak dengan perawakan pendek memiliki orang tua yang pendek juga. Sebagian besar anak akan memiliki selisih tinggi badan dewasa (*adult height*) dalam 10 cm (4 inchi) atau 2 SD dari TB midparental. Bila didapatkan selisih > 10 cm (>2SD) dapat disebut sebagai suatu kondisi patologis.

Berikut adalah rumus menghitung *midparental height*:

Untuk anak perempuan:

$$TB = \frac{[TB \text{ ayah (cm)} - 13 \text{ cm} + TB \text{ ibu (cm)}]}{2}$$

Untuk anak laki-laki:

$$TB = \frac{[TB \text{ ibu (cm)} + 13 \text{ cm} + TB \text{ ayah (cm)}]}{2}$$

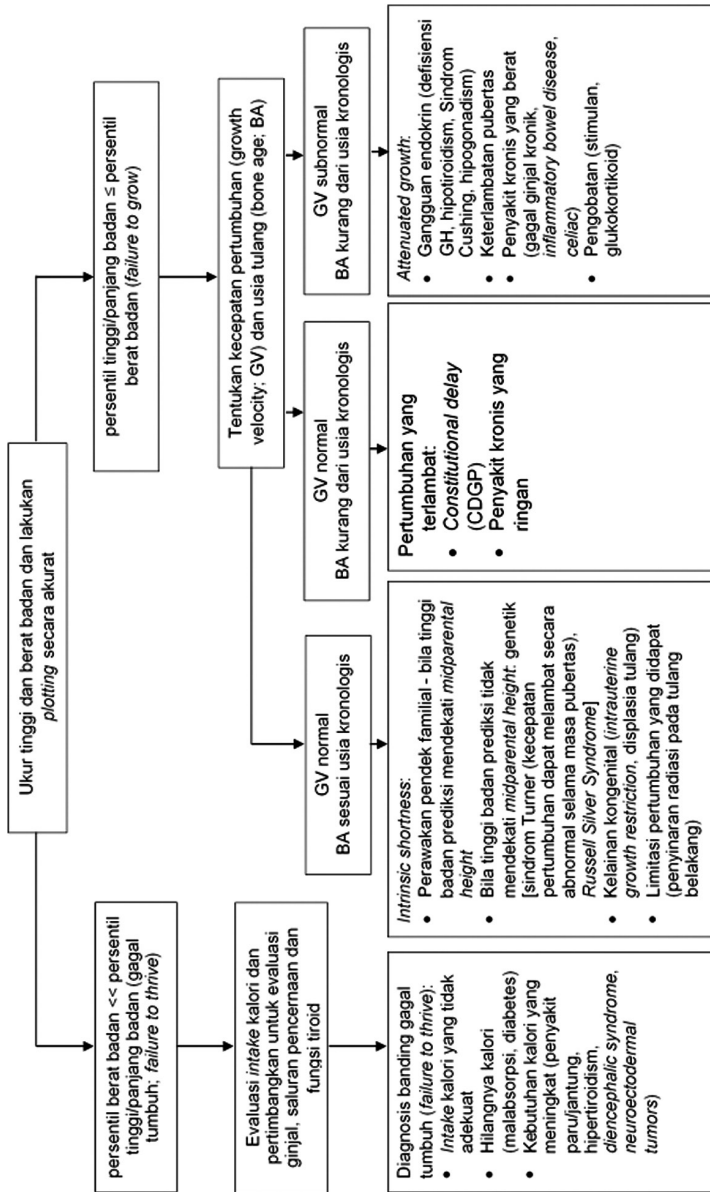
5. Pemeriksaan usia tulang (*Bone age*). Hasil pemeriksaan ini harus dibandingkan dengan usia kronologis untuk menentukan *differential diagnosis* dari perawakan pendek. Anak dengan variasi normal pertumbuhan, hasil *bone age* dapat menunjukkan usia tulang yang lebih maju atau terlambat.

Pemeriksaan *bone age* adalah pemeriksaan radiologis, biasanya menggunakan foto tangan dan pergelangan kaki dengan membandingkan dengan standar (atlas) yang memerlukan interpretasi seorang ahli di bidang ini. Metode yang sering digunakan adalah *Greulich and Pyle* serta *Tanner-Whitehouse (TW2)*, hasilnya dapat dipergunakan untuk perkiraan potensi pertumbuhan anak serta tinggi badan dewasa. Bila hasil *bone age* menunjukkan usia tulang >2 SD dari usia rata-rata menunjukkan suatu kondisi patologis yang perlu ditelusuri lebih lanjut penyebabnya.

Hasil penentuan *bone age* dapat dipakai sebagai dasar untuk perkiraan diagnosis penyebab perawakan pendek.

Bone age terlambat konsisten terjadi pada *constitutional delay of growth and puberty* (CDGP), yang merupakan varian pertumbuhan yang normal; dapat pula terjadi pada kondisi patologis seperti kekurangan gizi, penyakit dasar sistemik, defisiensi *growth hormone*, dan hipotiroidisme. *Bone age* normal terdapat pada perawakan pendek familial dan sindrom Turner. *Bone age* lanjut terjadi pada keadaan pubertas prekoks dan hipertiroidisme. Secara detailnya akan dibahas pada bab selanjutnya.

6. Dismorfik bagian tubuh dapat menunjukkan adanya kondisi suatu gangguan genetik.
7. Defek *midline* dapat menunjukkan adanya abnormalitas aksis hormon pertumbuhan.



Gambar 2.3. Algoritma diagnosis perawakan pendek. Dikutip dari Nicol *et al.* (2010).⁹

Tabel 2.2. Differential diagnosis perawakan pendek.

Diagnosis	Karakteristik	Evaluasi
Variasi normal		
<i>Constitutional delay of growth and puberty</i>	Kecepatan pertumbuhan normal, riwayat terlambat pubertas pada orang tua	Anamnesis, pemeriksaan fisik, <i>bone age</i>
Perawakan pendek familial	Orang tua pendek, TB konsisten terhadap TB midparental, kecepatan pertumbuhan normal	TB midparental, kecepatan pertumbuhan, <i>bone age</i>
Penyakit kronik		
Anemia	Mudah lelah, pucat, pertumbuhan terganggu	Cek darah lengkap
<i>Celiac disease</i>	Nyeri perut, malabsorpsi, anemia; perawakan pendek bisa jadi merupakan satu-satunya gejala	Pengukuran transglutaminase jaringan dan Ig A total; pertimbangkan rujukan untuk endoskopi dan biopsi
<i>Chronic renal insufficiency</i>	Riwayat penyakit ginjal, BB sulit naik	Cek kreatinin serum dan urinalisis
<i>Inflammatory bowel disease</i>	Nyeri perut, feses berdarah, BB sulit naik	Cek LED, CRP, rujuk untuk endoskopi dan biopsi
Kelainan endokrin		
<i>Acquired growth hormone deficiency</i>	Riwayat trauma kepala, radiasi area kepala, dan infeksi sistem saraf pusat	Cek IGF-1 dan IGFBP-3, tes stimulasi <i>growth hormone</i> dan tes fungsi pituitari lainnya
<i>Congenital growth hormone deficiency</i>	Hipoglikemia, PB lahir bisa jadi normal, TB dan <i>bone age</i> terlambat secara progresif, <i>jaundice</i> , mikrosefali, <i>midline craniofacial abnormality</i>	Cek IGF-1 dan IGFBP-3, tes stimulasi <i>growth hormone</i> , MRI, dan tes fungsi pituitari lainnya
Hipotiroid kongenital	Terdapat retardasi mental bila tidak terdeteksi lebih awal	Skrining neonates, cek TSH dan FT4
<i>Intrauterine growth deficiency</i>	Lahir dengan kecil masa kehamilan, TB normal tidak tercapai hingga usia 2-4 tahun	Cek lab untuk mencari penyebab organik, rujuk ke <i>endocrinologist</i> anak

Defisiensi nutrisi primer	Riwayat pemberian nutrisi yang buruk, penurunan BB mendahului TB	Riwayat pemberian nutrisi
Sindrom Cushing	peningkatan rasio BB/TB, <i>buffalo hump</i> , penumpukan lemak supraklavikula, kulit atrofi, striae keunguan dengan hiperpigmentasi	Membuktikan adanya hiperkortisolisme, mencari etiologi sindrom Cushing

Kelainan genetik/sindromik

Sindroma Turner	<i>Short stature, webbed neck, short metacarpals, characteristic facies, broad chest with widely spaced nipples, hyperconvex fingernails and toe nails;</i> bisa jadi penampakan secara umum normal; penurunan kecepatan pertumbuhan dan pubertas terlambat	Cek FSH, <i>karyotyping</i>
Akondroplasia	Tangan dan kaki pendek, badan panjang dan lebar, kepala besar dengan dahi menonjol	Radiografi skeletal, cek gen FGFR3
Sindroma Noonan	<i>Hypertelorism, prominent forehead, prominent eyes, down slanting palpebral fissures, ptosis,</i> rambut keriting, stenosis katub pulmonal, perawakan pendek meskipun berat dan panjang lahir biasanya normal, <i>delayed puberty, undescended testis</i>	Analisis genetik
Sindroma <i>Silver Russel</i>	kegagalan pertumbuhan pada prenatal dan post-natal (IUGR, <i>failure to thrive</i> , perawakan pendek), <i>hemifacial microsomia, fifth finger clinodactyly,</i> keterlambatan perkembangan (motorik kasar dan berbicara)	Analisis genetik

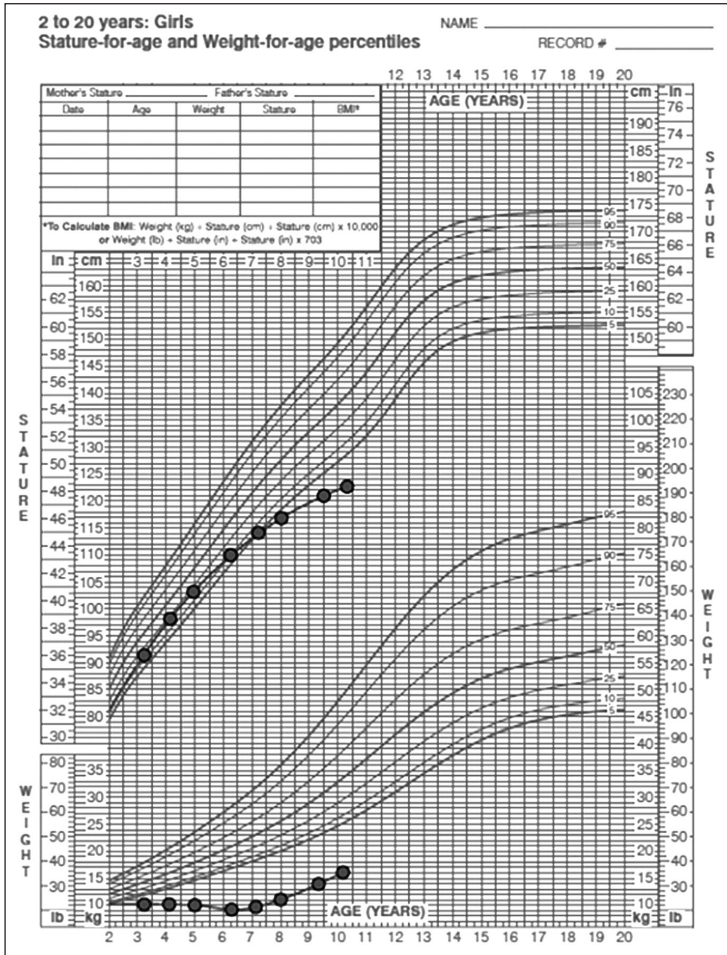
Sindroma Prader-Willi	Sindromik obesitas, perawakan pendek, hipotonus, <i>hypogonadotrophic hypogonadism</i> , hiperfagia, dismorfik	Analisis genetik
Perawakan Pendek Idiopatik	TB dibawah -2SD sesuai usia tanpa adanya gangguan patologi, kecepatan pertumbuhan dan <i>bone age</i> normal	Cek lab untuk menyingkirkan adanya kelainan patologis

Dimodifikasi dari: Barstow C & Rerucha C (2015).¹

KURVA PERTUMBUHAN PERAWAKAN PENDEK

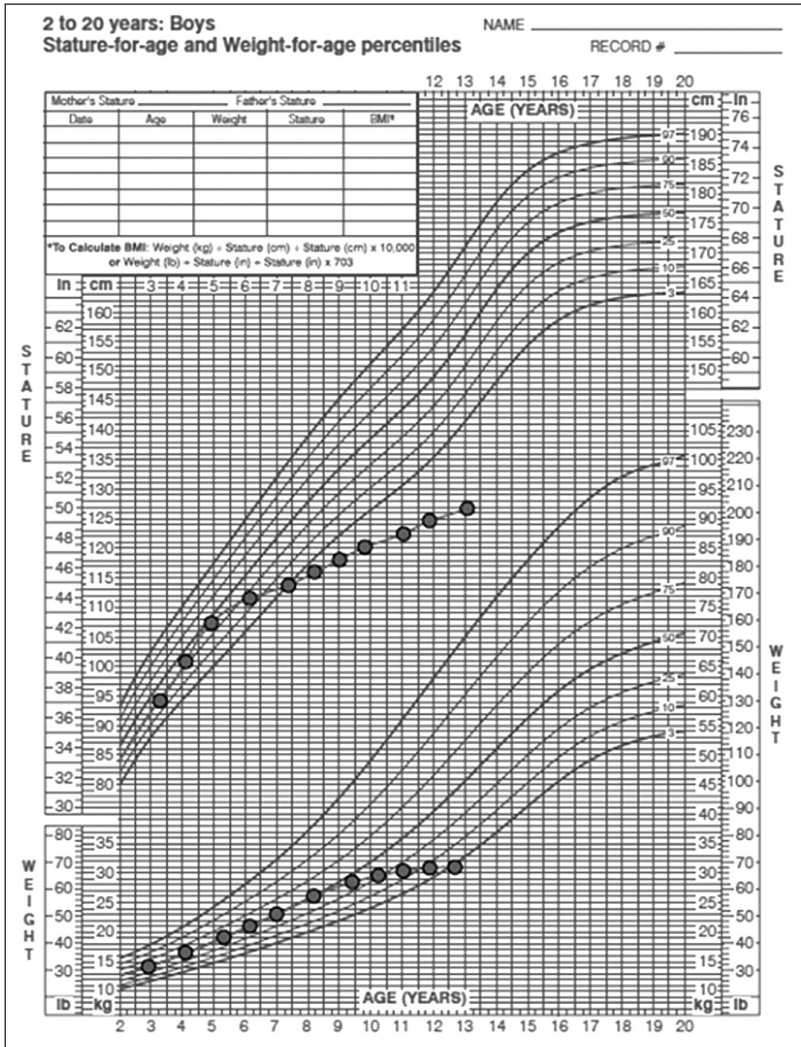
Gambar kurva pertumbuhan pada berbagai macam kasus perawakan pendek.

1. Malnutrisi. Penurunan BB lebih drastis dibandingkan TB.



Gambar 2.4. Kurva pertumbuhan pada malnutrisi.
Dikutip dari Nicol *et al.* (2010).⁹

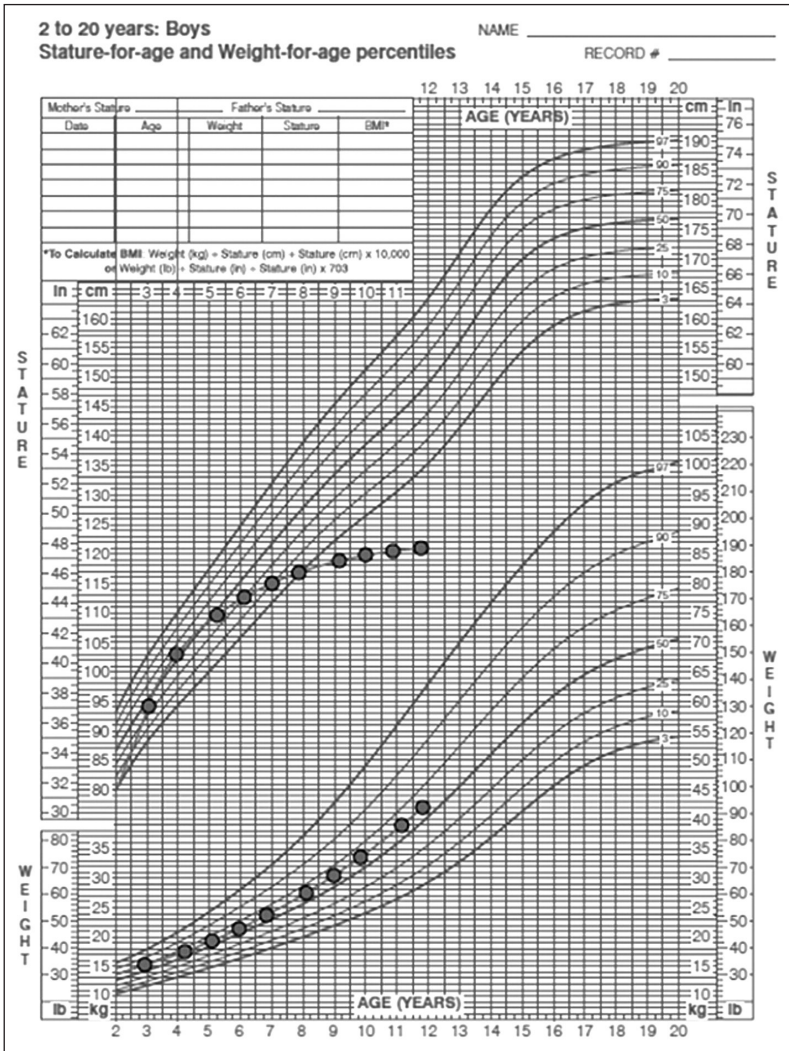
2. Acquired growth hormone deficiency.



Gambar 2.5. Kurva pertumbuhan pada *acquired* GHD.

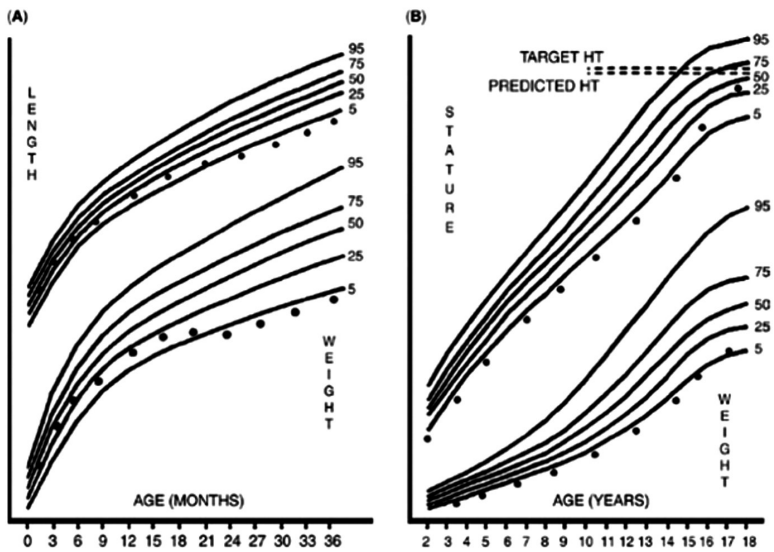
Dikutip dari Nicol *et al.* (2010).⁹

3. Acquired hypothyroidism.



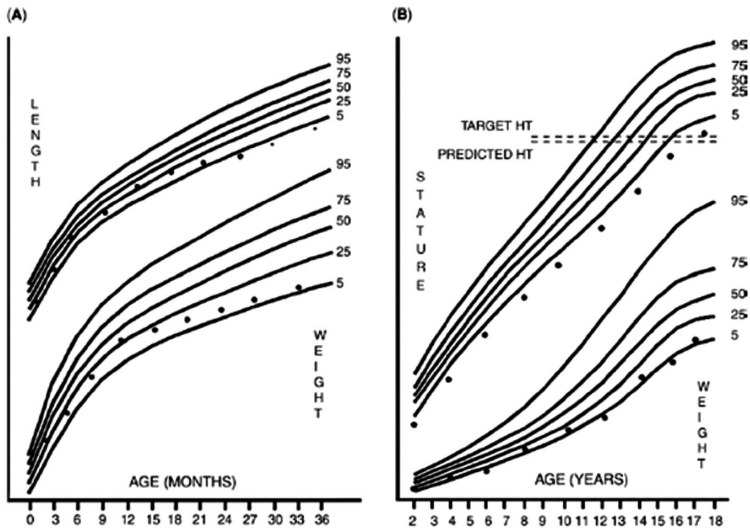
Gambar 2.6. Kurva pertumbuhan pada *acquired hypothyroidism*.
Dikutip dari Nicol *et al.* (2010).⁹

4. Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP).



Gambar 2.7. Kurva pertumbuhan pada CDGP.
Dikutip dari Lifshitz (2007).¹⁰

5. *Familial short stature.*



Gambar 2.8. Kurva pertumbuhan pada *familial short stature*.

Dikutip dari Lifshitz (2007).¹⁰

TATA LAKSANA

Tata laksana perawakan pendek pada anak secara umum adalah sebagai berikut:

1. Pemberian komunikasi, Informasi, dan edukasi kepada orang tua dan anak, terutama untuk perawakan pendek dengan etiologi familial dan CDGP.
2. Pada varian normal perawakan pendek tidak perlu dilakukan terapi hormonal, cukup dilakukan observasi. Namun akhir-akhir ini sudah muncul beberapa penelitian yang menggunakan aromatase inhibitor sebagai terapi ajuvan atau

tunggal pada *Familial Short Stature* dan *Constitutional Delay of Growth and Puberty*. Namun hal ini belum didukung bukti klinis yang memadai, sehingga tidak digunakan secara rutin. Dasar pemikiran penggunaan aromatase inhibitor adalah menghambat kerja estrogen pada lempeng pertumbuhan.

3. Terapi dengan *growth hormone*. Sejak tahun 1985-2007, FDA telah menyetujui pemakaian *growth hormone* sebagai terapi dengan indikasi sebagai berikut:¹¹

Tabel 2.3. Indikasi terapi GH yang telah disetujui FDA.

Indikasi	Tahun disetujui FDA
Defisiensi <i>growth hormone</i> pada anak	1985
Gagal ginjal kronik	1993
Defisiensi <i>growth hormone</i> pada dewasa	1996
Orang dewasa dengan HIV <i>wasting</i>	1996
Sindrom Turner	1996
Sindrom Prader-Willi	2000
<i>Small for gestational age</i>	2001
Perawakan pendek idiopatik	2003
<i>Short bowel syndrome</i>	2003
Defisiensi SHOX (<i>short stature homeobox-containing gene</i>)	2006
Sindrom Noonan	2007

Sumber: Reh CS & Geffner ME (2010).¹¹

Tujuan terapi dengan menggunakan *growth hormone* adalah untuk memperbaiki prognosis tinggi badan dewasa. Dari berbagai penelitian terakhir telah dapat dilihat bahwa hasil tinggi akhir anak yang mendapatkan *growth hormone* jauh lebih

baik dibandingkan prediksi tinggi badan pada awal pengobatan.

Anak dengan defisiensi *growth hormone* mempunyai gambaran klinis yang bervariasi tergantung dari beratnya defisiensi yang digambarkan oleh hasil tes *growth hormone*. Biasanya dipakai pemeriksaan stimulasi dengan menggunakan insulin, arginine, levodopa, klonidin, ataupun latihan fisik. Anak dengan pertumbuhan subnormal harus dicurigai mengalami defisiensi *growth hormone*. Berikut adalah kriteria diagnosis defisiensi *growth hormone* (GH), yaitu:²

1. TB di bawah persentil 3 atau -2SD
2. Kecepatan tumbuh di bawah P25
3. *Bone age* terlambat > 2 SD
4. Kadar GH < 7 ng/mL pada 2 jenis uji provokasi
5. IGF-1 rendah
6. Tidak ada kelainan dismorfik tulang atau sindrom tertentu.

Tabel 2.4. Indikasi pemberian terapi *growth hormone* beserta dosis.

Diagnosis	µg/kg/hari	mg/m ² /hari
Defisiensi GH	23 - 39	0.7 - 1.0
Sindrom Turner	45 - 50	1.4
Chronic renal insufficiency	45 - 50	1.4
Sindrom Prader-Willi	35*	1.0*
Kecil masa kehamilan	35	1.0
Defisiensi SHOX	45 - 50	1.4
Sindrom Noonan	-	-

*maksimum 2.7 mg/hari.

Sumber: Batubara JR & Faisal F (2018).²

Prevalensi defisiensi GH diperkirakan antara 1:3500-4000 dengan 70% diantaranya merupakan *isolated GH deficiency*. Tinggi badan dewasa penderita defisiensi GH yang tidak diobati adalah 134–146 cm (pria) dan 128–134 cm (wanita).²

Sindrom Turner terjadi pada 1:2500 bayi lahir (perempuan) dan klinis yang khas adalah perawakan pendek dengan pubertas terlambat pada perempuan. Walaupun tidak menderita defisiensi GH, tinggi badan dewasa adalah rata-rata 21 cm dibawah midparental height atau 136-147 cm. Pada sindrom Prader Willi, tidak ditemukan defisiensi GH juga namun tinggi dewasa akan mencapai 154 cm (pria) dan 145-149 (wanita). Insidens diperkirakan antara 1:20000-50000. Selain berefek pada perbaikan TB, pemberian GH juga berdampak positif pada komposisi tubuh.^{2,3}

Kurang lebih 80% anak yang lahir Kecil Masa Kehamilan (KMK) mengalami *catch up* pada 6 bulan pertama kehidupan dan berakhir pada usia 2 tahun, kadang-kadang hingga usia 4 tahun. Antara 10-15% akan tetap pendek hingga usia dewasa. Pemberian GH terindikasi apabila hingga usia 4 tahun masih SS.^{1,2}

Pemberian GH pada anak dengan defisiensi SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) diizinkan FDA sejak tahun 2006. Pada kasus ini secara klinis ditemukan gejala dan tanda yaitu anak pendek, deformitas *Madelung*, dan palatum tinggi. Defisiensi SHOX diperkirakan merupakan penyebab utama perawakan pendek pada sindrom Turner.¹

Pemberian GH untuk sindrom Noonan adalah yang terkini di Amerika Serikat sedangkan di Eropa belum diizinkan. Gejala dan

tanda Sindrom Noonan adalah perawakan pendek yang disertai dismorfik muka yang khas dan kelainan jantung bawaan dan retardasi mental. Dahulu sindrom ini dikenal sebagai *male Turner Syndrome* karena kemiripan klinisnya. Tinggi badan dewasanya adalah 135-147 cm. Yang cukup mengundang kontroversi adalah pemberian GH pada *Idiopathic Short Stature (ISS)*. Diagnosis ISS adalah diagnosis eksklusi perawakan pendek tanpa kelainan hormonal, genetik maupun penyakit-penyakit kronik lainnya. Indikasi GH pada ISS adalah yang mempunyai tinggi badan < persentil -1.2 (-2.25 SD).¹ Pembahasan mengenai tata laksana perawakan pendek pada beberapa kasus/penyakit akan dibahas pada sub bab selanjutnya.

EVALUASI RESPON TERAPI GH

Berikut adalah parameter yang digunakan dalam melakukan evaluasi terapi GH pada pasien dengan perawakan pendek, yaitu:²

1. Pertumbuhan linier. Hasil obyektif terapi GH ialah peningkatan kecepatan tumbuh dan tinggi akhir. Pengobatan dianggap memberikan respons baik bila pertumbuhan linear meningkat > 2-2,5 cm/tahun.¹²
2. Komposisi tubuh. Tanner pada penelitiannya memperlihatkan bahwa pasien yang diterapi dengan GH mengalami peningkatan massa otot dan pengurangan jaringan lemak hanya setelah 1 bulan pengobatan.
3. IGF-1, IGF-2, dan IGF-BP. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hall dan Olin pada pasien defisiensi GH yang mendapat

terapi GH, ternyata kadar IGF-1 berkorelasi dengan kadar GH sebelum dan sesudah terapi. Kadar IGF-2 tidak bergantung pada GH, sehingga tidak bisa digunakan dalam evaluasi pengobatan GH. Sedangkan kadar IGFBP3 akan berkurang pada defisiensi GH dan meningkat setelah terapi GH.

4. Parameter biokimia. Di samping IGF-1, parameter lainnya yaitu kadar prokolagen III yang mempunyai korelasi dengan kurva pertumbuhan pada 6-12 bulan pertama terapi.
5. Efek metabolik. Pemberian terapi GH dapat memperbaiki keadaan hipoglikemia dan sensitivitas terhadap insulin.

CONSTITUTIONAL DELAY OF GROWTH AND PUBERTY (CDGP)

Epidemiologi

Dalam praktek sehari-hari masalah pubertas terlambat yang paling sering dijumpai adalah *Constitutional Delay of Growth and Puberty* (CDGP). Penderita CDGP justru lebih sering mengeluhkan perawakan pendek daripada pubertas terlambat.^{10,13-15} CDGP lebih sering dijumpai pada anak laki-laki (90%).^{16,17} Pusat Endokrin anak di *North Shore University Hospital* melaporkan bahwa jumlah anak yang didiagnosis sebagai CDGP sebanyak 15% dari anak berperawakan pendek.¹⁰

Gambaran Klinis

Anak dengan CDGP mempunyai riwayat kelahiran yang normal, dengan berat lahir yang normal. Sampai kira-kira usia 2-3 tahun pertumbuhan tampak normal. Selanjutnya setelah umur 2-3 tahun, pertumbuhan anak berupa berat badan maupun tinggi badan menurun sehingga memotong ke bawah garis persentil-3. Setelah itu, kecepatan tumbuh akan normal kembali yaitu sebesar 5 cm/tahun atau lebih sehingga pertumbuhan liniernya akan paralel dengan kurva pertumbuhan normal. Pada anak CDGP dengan riwayat pendek dalam keluarga, manifestasi klinis gangguan pertumbuhan akan lebih berat. Dari riwayat keluarga, salah satu atau kedua orang tua mempunyai riwayat pertumbuhan yang sama dan mengalami pubertas yang terlambat.¹⁵

Pada pemeriksaan fisik akan didapatkan anak dengan pubertas terlambat yang disertai dengan perawakan pendek

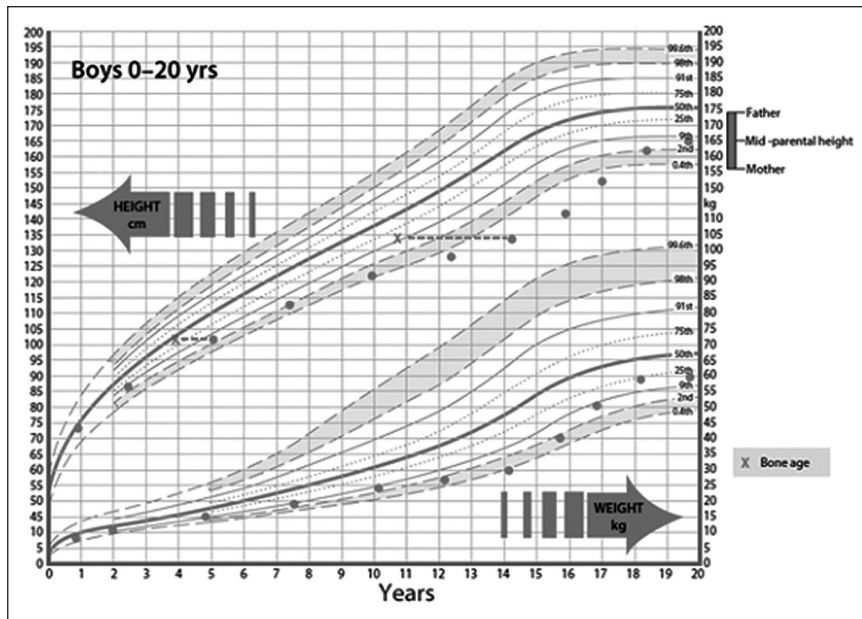
yang proporsional. Kecepatan tumbuh pada periode prapubertas sesuai dengan umurnya, dan tinggi badan akhir akan mencapai batas-batas normal.¹⁶

Diagnosis

Diagnosis CDGP kadang sulit ditegakkan terutama bila penderita datang berkonsultasi sebelum usia pubertas. Terdapat beberapa keadaan yang dapat dipertimbangkan sebagai suatu CDGP, antara lain:¹⁷

1. Tidak ditemukan kelainan endokrin, metabolik, kongenital atau penyakit kronik
2. Status nutrisi baik
3. Tidak ditemukan kelainan fisik, dismorfik maupun proporsi tubuh
4. Perawakan pendek
5. Pubertas terlambat
6. Usia tulang lebih muda (*delayed*) 2 tahun atau lebih dibanding usia kronologis
7. Prediksi tinggi akhir normal
8. Dalam keluarga ibu atau kedua orang tuanya, atau salah satu saudara kandung pernah mengalami pubertas terlambat

Kurva Pertumbuhan



Gambar 2.9. Kurva pertumbuhan anak dengan CDGP.

Dikutip dari Dmitri (2018).¹⁸

Diagnosis Banding

Diagnosis banding pada pubertas terlambat yang disertai perawakan pendek cukup banyak. Selain beberapa penyakit kronis (misal Talasemia), sindrom Turner merupakan diagnosis banding yang perlu dipikirkan bila ditemukan pada seorang anak perempuan.¹⁹

Terapi

CDGP sebenarnya tidak perlu diterapi karena merupakan keadaan yang fisiologis. Namun karena perawakan pendek

dapat mengakibatkan masalah psikososial, sehingga anak akan merasa rendah diri dan akhirnya orang tua akan membawa anaknya untuk diobati pada saat masa prepubertas. Perawakan pendek pada CDGP tidak patologis, sehingga tidak diperlukan pengobatan.^{16,17}

Crowne dkk dan Bramswig dkk mengobservasi anak laki-laki dengan CDGP tanpa pengobatan sampai anak tersebut mencapai tinggi dewasa akhir (usia 21 tahun). Crowne dkk mendapatkan tinggi akhir rata-rata adalah 164,1 cm, sedangkan Bramswig dkk sekitar 170 cm, yang ternyata lebih rendah dari potensi tinggi genetik mereka.^{20,21}

Masalah yang sering dikeluhkan anak-anak dengan CDGP adalah mereka merasa kurang percaya diri, mengalami tekanan psikososial, merasakan bahwa keterlambatan pertumbuhan dan pubertas yang terjadi pada diri mereka akan berpengaruh terhadap prestasi sekolah, pekerjaan nantinya ataupun kegiatan sosial. Tekanan psikososial ini dapat mengganggu perkembangan anak, sehingga banyak orang tua minta agar anak mereka diberikan pengobatan. Peran ahli jiwa anak atau psikolog penting untuk menangani masalah ini.¹⁶

Beberapa pusat kesehatan menggunakan oksandrolon atau testosterone untuk induksi pubertas pada CDGP. Ada juga yang mengkombinasikan testosterone dengan letrozol, suatu inhibitor aromatase generasi ke-4 yang sangat potensial. Untuk memulai pengobatan sebaiknya pasien dikonsultasikan ke konsultan endokrin anak.^{10,14}

Sebelum mulai pengobatan, ada beberapa kriteria yang harus dipenuhi yaitu:¹⁵

1. Umur minimal 12 tahun untuk oksandrolon dan 14 tahun untuk testostosterone.
2. Umur tulang minimal 10 tahun.
3. Tinggi badan di bawah persentil-3.
4. Status pubertas masih prepubertal atau Tanner G2 dan kadar testostosterone di bawah 100 ng/dL.
5. Pasien terbukti ada gangguan *self-image* dan tidak berhasil dengan konseling.

Oksandrolone adalah hormon anabolik sintetik suatu derivat testosteron yang dapat diberikan secara oral dengan dosis 1.25 mg/hari atau 2.5 mg/hari selama 3 sampai 4 bulan. Terapi dihentikan bila volume testis telah mencapai 10 ml atau tinggi badan yang diinginkan pasien tercapai. Walaupun oksandrolon ini banyak digunakan di banyak sentra, namun obat ini sulit didapat dan tidak tersedia di Indonesia.¹⁶

Testosteron diberikan secara parentral dengan dosis enanthate sebesar 50-200 mg setiap 3 sampai 4 minggu. Biasanya di bulan keempat akan mulai terlihat tanda seks sekunder. Kecepatan pertumbuhan tinggi badan yang terjadi 10-12,6 cm/tahun. Dengan cara pemberian seperti yang dianjurkan tidak terjadi percepatan maturasi tulang ataupun gangguan proses pubertas. Crowne dkk membandingkan hasil terapi oxandrolone dan testosteron depo pada CDGP. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa keduanya memberikan hasil yang sama terhadap kecepatan pertumbuhan dan pubertas.^{15,19}

Induksi pubertas pada anak perempuan dengan CDGP adalah estradiol. Dosis estradiol cypionate yang dianjurkan adalah 0,5 mg intra-muscular atau ethinyl estradiol $\frac{1}{4}$ g/hari per oral dapat merangsang tumbuhnya payudara dan pertumbuhan fisik.¹⁵

Walaupun anak dengan CDGP dapat dipercepat pertumbuhannya dengan berbagai macam hormon, namun pemakaiannya hendaknya harus dipertimbangkan baik-baik. Pemberian terapi hendaknya baru diberikan bila memang terjadi kecemasan yang amat berlebihan pada orang tua atau terjadi tekanan psikososial pada anak. Orang tua harus diberi pengertian bahwa pemberian terapi tidak mengubah tinggi akhir anak, namun hanya mempercepat pertumbuhan. Terapi tidak dibenarkan diberikan bila usia kronologis anak kurang dari 12 tahun atau usia tulang kurang dari 10 tahun.^{16,19}

PERAWAKAN PENDEK FAMILIAL^{9,22,23}

Perawakan pendek familial (genetik) merupakan variasi normal yang sering dijumpai, ditandai dengan:

Pertumbuhan yang selalu berada di bawah persentil 3

- Kecepatan pertumbuhan normal
- Usia tulang normal (sesuai usia kronologis)
- Tinggi badan kedua atau salah satu orang tua yang pendek
- Tinggi akhir di bawah persentil 3

Anak dengan perawakan pendek familial selama periode bayi (*infant*) dan prepubertas akan mengalami pertumbuhan yang sama dengan *constitutional delay of growth and puberty*. Anak-anak ini akan tumbuh memotong garis persentil dalam 2 tahun pertama kehidupan dan mencari potensi genetiknya. Pubertas terjadi normal dengan tinggi akhir berada di bawah persentil 3, tetapi masih normal sesuai potensi genetiknya dan paralel dengan tinggi badan orang tuanya. Pada anak dengan perawakan pendek familial, bila dilakukan pemeriksaan laboratorium, maka hasilnya akan normal.

GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Definisi

Growth hormone (GH) adalah suatu polipeptida dengan 191-asam amino yang disintesis dan disekresi oleh sel-sel somatotrop pada hipofisis anterior. Fungsi utama GH adalah meningkatkan pertumbuhan linier. Efek GH terutama diperantarai oleh *insulin-like growth factors*. *Growth hormone* melalui somatomedin meningkatkan sintesis protein dengan meningkatkan masukan asam amino dan langsung mempercepat transkripsi dan translasi *messenger Ribonukleic acid* (mRNA). Selain itu GH juga cenderung dapat menurunkan proses katabolisme protein dengan mobilisasi lemak sebagai sumber energi. Pengaruh penghematan terhadap protein ini adalah mekanisme yang paling penting sehingga GH dapat meningkatkan pertumbuhan. Sekresi GH diperantarai oleh dua hormon hipotalamus yaitu *growth hormone releasing hormone* (GHRH) dan *growth hormone inhibiting hormone* (GHIH).²⁴

Sekresi GH meningkat pada keadaan tidur nyenyak, hipoglikemia, stres emosional, latihan fisik, dan makanan kaya protein. Reseptor GH terdapat pada kondrosit, osteoblas, hepatosit, adiposit dan fibroblas. Kekurangan GH akan menyebabkan penimbunan lemak subkutis. Pada kerangka tubuh, GH akan menyebabkan perubahan massa tulang dan pematangan tulang. Dengan penambahan panjang tulang maka tinggi tubuh akan bertambah. Kekurangan GH menyebabkan berkurangnya mineral tulang, isi, lebar serta maturasi tulang.²⁵

Batasan

Diagnosis pada *growth hormone deficiency* dapat ditegakkan berdasarkan kriteria klinis, laboratoris, dan radiologis.²⁴

1. Klinis. Kriteria klinis *growth hormone deficiency* yaitu sebagai berikut:
 - Tinggi badan < -2 SD pada penggunaan kurva WHO atau $< P_3$ untuk penggunaan kurva CDC
 - Kecepatan tumbuh $< P_{25}$ atau ≤ 4 cm per tahun pada fase prepubertas
 - Perkiraan tinggi badan dewasa dibawah potensi tinggi genetik
 - Kondisi lain yang mungkin ditemukan antara lain lesi intrakranial, gejala dan tanda defisiensi hormon pertumbuhan pada neonatus, dan *multiple pituitary hormone deficiency* (MPHD)
 - Tidak ada dismorfik, kelainan tulang, atau sindrom tertentu
2. Laboratoris. Pemeriksaan laboratorium meliputi darah lengkap, urin lengkap, feses lengkap, dan kimia klinik untuk mencari kelainan sistemik.
 - Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu
 - Pemeriksaan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin)
 - Pemeriksaan fungsi tiroid (FT4 dan TSH)
 - Pemeriksaan fungsi hepar atas indikasi
 - Analisis kromosom (pada wanita) untuk melihat sindrom Turner
 - Pemeriksaan IGF-1 dan uji stimulasi *growth hormone*
 - Pemeriksaan *growth hormone* sewaktu tidak bermanfaat dan hasilnya tidak dapat diinterpretasi

Tes stimulasi atau tes provokasi *growth hormone* dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu tes toleransi insulin (*insulin tolerance test, ITT*), tes klonidin, tes arginine (*arginine stimulation test, AST*), tes glukagon (*glucagon stimulation test, GST*), dan tes stimulasi dengan olahraga (*exercise test*). Defisiensi *growth hormone* pada neonatus dapat dicurigai bila didapatkan hipoglikemia berulang dan edema pretibial. Bila ditemukan tanda diatas, dilakukan pemeriksaan:²⁵

- *Growth hormone* secara acak pada *polyconal radioimmunoassay* (nilai < 20 mcg/L menunjukkan defisiensi GH pada bayi baru lahir)
 - *Insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3)*
3. Radiologis. Pengukuran umur tulang (*bone age*) menurut Greulich & Pyle (manus sinistra AP) untuk menilai kematangan usia tulang sangat membantu dalam membuat diagnosis defisiensi hormon pertumbuhan. Pertumbuhan tulang yang terlambat paling sedikit dua tahun dibandingkan dengan usia kronologis merupakan gambaran dari defisiensi hormon pertumbuhan. Selain itu, pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* atau *Computed Tomography (CT scan)* kepala dengan perhatian khusus pada regio hipotalamus-hipofisis dapat menunjukkan etiologi gangguan *growth hormone*.²⁵

Terapi

Tujuan utama terapi defisiensi hormon pertumbuhan adalah mengoptimalkan tinggi badan selama masa pertumbuhan dan pencapaian tinggi badan dewasa yang normal. Anak yang sehat pasti akan mengalami pertumbuhan yang normal dan akhirnya

akan mencapai tinggi badan dewasa dalam kisaran target tinggi badannya. Anak dengan defisiensi hormon pertumbuhan diperkirakan pendek, tumbuh lambat, dan memiliki tinggi badan dewasa yang sangat pendek. Kisaran target tinggi badan adalah ± 8.5 cm dari *midparental height* (MPH). Tinggi badan akhir dewasa dicapai ketika peningkatan tinggi badan yang diperoleh dalam setahun adalah < 0.5 cm dan/atau usia tulang ≥ 15.5 tahun untuk perempuan dan ≤ 16.5 tahun untuk laki-laki. Tinggi badan dewasa didefinisikan ketika usia tulang 16 tahun atau lebih untuk laki-laki dan 14 tahun atau lebih untuk perempuan serta rata-rata pertumbuhan 2 cm dalam satu tahun. Pemeriksaan gula darah puasa, HbA1c, dan insulin dilakukan sebelum memulai terapi hormon pertumbuhan.²⁵

Terapi hormon pertumbuhan harus dimulai secepat mungkin setelah diagnosis ditegakkan untuk mengoptimalkan pertumbuhan jangka panjang. Rekomendasi dari *Growth Hormon Research Society Consensus Guideline 2000* mengatakan bahwa pasien yang telah terbukti mengalami defisiensi hormon pertumbuhan harus diterapi menggunakan *recombinant human growth hormone (rhGH)*. Dosis dimulai pada 0.025 mg/kg/hari dan menyesuaikan dalam kisaran 0.025 sampai 0.05 mg/kg/hari berdasarkan respon pertumbuhan dan level IGF-1. Terapi rhGH diberikan setiap hari secara injeksi subkutan selama 6-7 hari dalam seminggu, tanpa jeda untuk setidaknya 4 tahun pertama atau sampai lempeng epifise menutup.

Monitoring dilakukan secara rutin setiap 3-6 bulan terhadap laju pertumbuhan dan efek samping obat. Pasien yang memiliki riwayat kanker pada masa kecil atau didiagnosis memiliki

predisposisi untuk menjadi keganasan harus dimonitor secara ketat untuk kambuhnya keganasan atau keganasan sekunder. Pemantauan rutin yang dilakukan meliputi:²⁶

- Tinggi badan setiap 3-6 bulan
- IGF-1 serum 3 bulan pada tahun pertama, kemudian setiap tahun
- FT4 dan TSH setiap tahun
- Gula darah acak atas indikasi dan HbA1c setiap tahun atau lebih sering pada pasien yang berisiko mengalami diabetes melitus tipe 2
- Usia tulang diperiksa sebelum mulai terapi rhGH dan selanjutnya dipantau setiap tahun

Target pertumbuhan setelah terapi, yaitu:

- 10-12 cm/tahun dalam tahun pertama terapi
- 7-9 cm/tahun dalam tahun kedua
- Pada tahun ketiga dan seterusnya ≥ 4 cm dalam setahun

Pengecekan kepatuhan pasien dilakukan pada pasien dengan respon hormon pertumbuhan yang buruk selama 6-12 bulan (kecepatan pertumbuhan < 2 cm dalam setahun pada kecepatan pertumbuhan sebelum terapi). Pada pasien dengan respon hormon pertumbuhan yang buruk jika IGF-1 rendah atau normal, tingkatkan dosis rhGH, jika IGF-1 melebihi normal, hentikan rhGH. Jika pasien sudah mendapat dosis maksimum hentikan rhGH. Penghentian terapi dilakukan bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm per tahun setelah terapi adekuat dan lempeng epifise telah menutup.²⁶

SINDROM TURNER

Pendahuluan

Sindrom Turner adalah salah satu kelainan kromosom yang paling sering terjadi dengan insidens sekitar 1:2000 kelahiran hidup anak perempuan, tanpa memandang latar belakang etnisnya. Anak perempuan yang menderita sindrom Turner mengalami kehilangan atau abnormalitas struktur pada salah satu kromosom X. Manifestasi klinis sindrom Turner yang klasik adalah perawakan pendek, disgenesis gonad, wajah dismorfik, limfedema dan masalah lainnya. Sekitar 50-60% pasien sindrom Turner dilaporkan memiliki kariotipe 45,X. Sebanyak 20-30% pasien mengalami kelainan struktur pada kromosom X, seperti cincin, isokromosom pada lengan panjang, dan delesi parsial lengan pendek; dan 30-40% memiliki pola mosaik (kariotipe yang memiliki dua atau lebih tipe sel yang khas).^{27,28}

Manifestasi Klinis

Gambaran klinis sangat bervariasi, tergantung pada usia saat ditegakkan diagnosis. Sebagian besar pasien yang terdiagnosis pada masa pranatal, diagnosis ditegakkan berdasarkan kariotipe yang abnormal dan/atau adanya higroma kistik, hidrops fetalis, atau defek kardiak. Diagnosis pasti ditegakkan melalui pemeriksaan analisis kromosom (kariotipe) dengan atau tanpa FISH. Anak perempuan yang terdiagnosis pada saat masa bayi hampir selalu mengalami limfedema, dengan/atau tanpa *webbed neck* dan gambaran dismorfik lainnya. Sebaliknya, anak perempuan yang tidak mengalami gambaran klasik

seringkali tidak terdiagnosis sampai akhir masa anak atau saat remaja dengan keluhan perawakan pendek dan/atau pubertas terlambat, atau pada masa dewasa ketika mereka mengalami kegagalan ovarium (pubertas terlambat, amenorea primer).²⁹

Gambaran Dismorfik

Gambaran dismorfik dari penderita Sindrom Turner, yaitu: perawakan pendek; *Cubitus valgus*; Limfedema; *Web neck*; *Low posterior hairline*; *Barrel chest*; *Wide space nipple*; *Multiple naevi*; dan pubertas terlambat.³⁰

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan analisis kromosom (kariotipe dengan atau tanpa FISH). Berdasarkan hasil kromosom, terdapat dua tipe sindrom Turner.^{27,29}

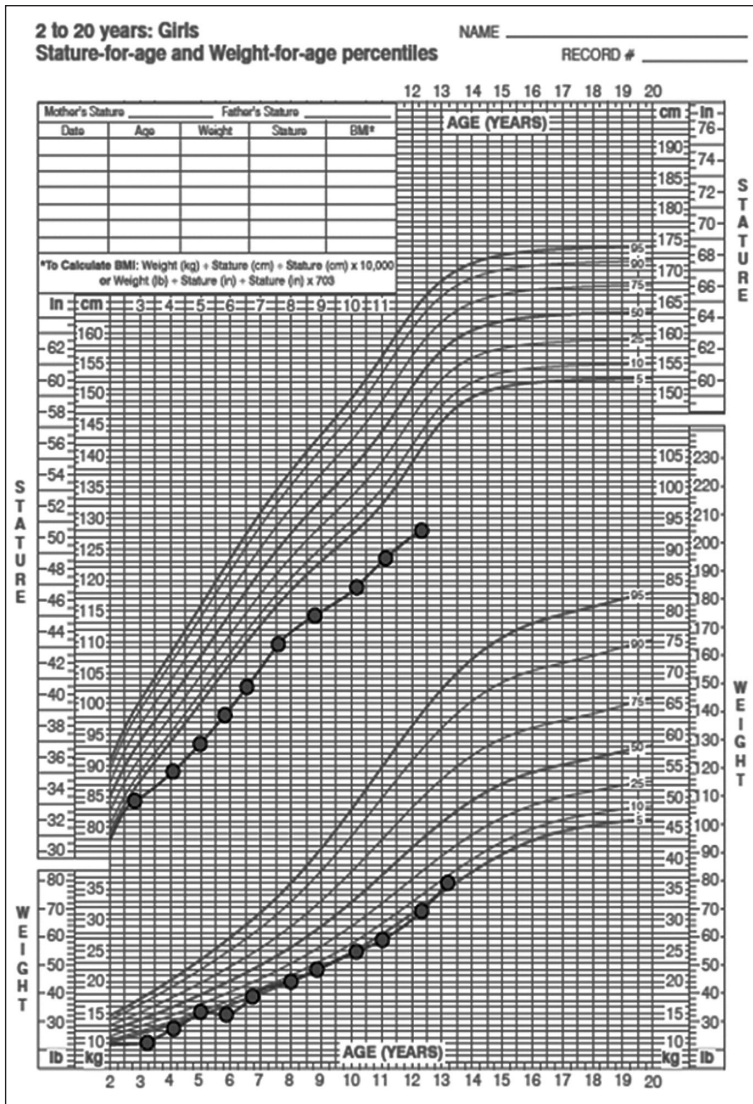
1. Sindrom Turner klasik dengan hasil analisis kromosom 45,X atau 46,XiXq
2. Sindrom Turner mosaik dengan hasil analisis kromosom 45,X dengan tambahan lini sel lain seperti 45,X/46,XX; 45,X/46,X,i(X) dan 45,X/46,XY. Gambaran klinis pada sindrom Turner mosaik lebih ringan dari sindrom Turner klasik.

Pemeriksaan penunjang lainnya meliputi:²⁹

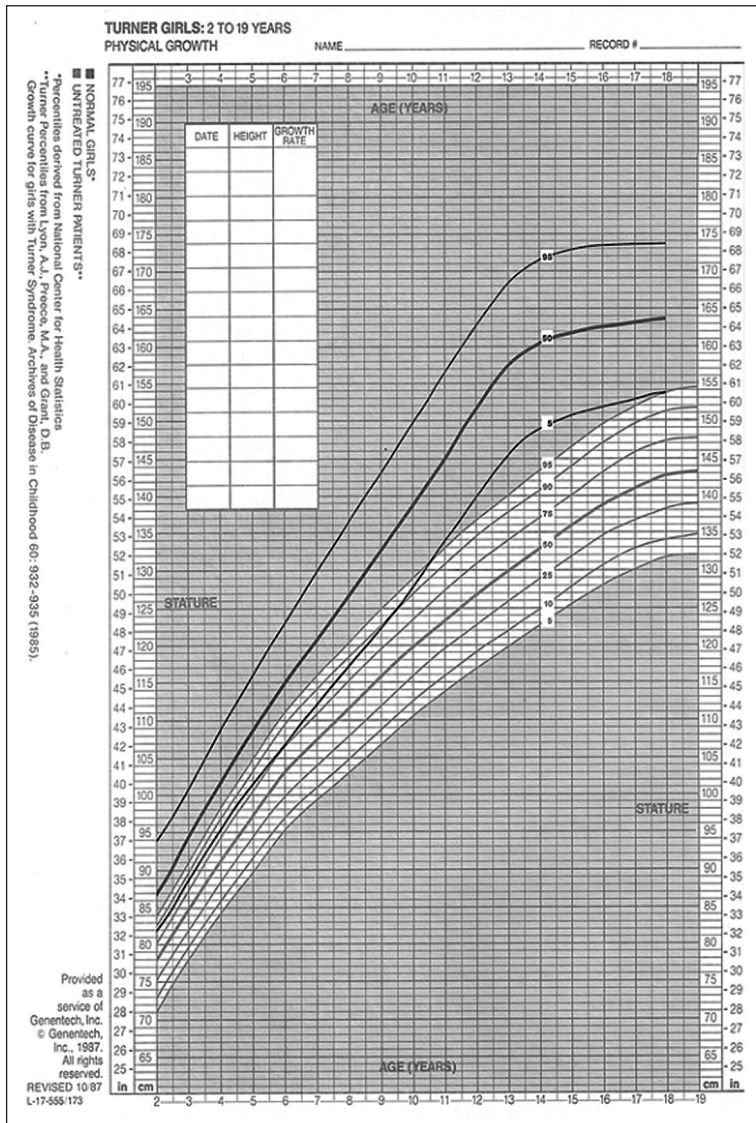
1. Biokimiawi:
 - Gula darah puasa 2 jam post prandial
 - Profil lipid
 - Fungsi tiroid
 - Fungsi ginjal

2. *Echocardiography* untuk mendeteksi kelainan jantung Koartasio aorta
3. USG abdomen untuk melihat malformasi ginjal *horse shoes kidney*
4. Konsul THT
5. Konsul mata
6. Konsul gigi berdasarkan indikasi

Kurva Pertumbuhan



Gambar 2.10. Kurva pertumbuhan pada anak dengan Sindrom Turner.
Dikutip dari Nicol (2010).⁹



Gambar 2.11. Kurva Sindrom Turner.
 Dikutip dari Lyon et al. (1985).⁵²

Terapi

Pasien dengan dugaan sindrom Turner perlu dirujuk ke ahli endokrinologi anak.

1. Perawakan pendek: *growth hormone* diberikan dengan dosis 0.05 mg/kgBB/hari atau 0,35 mg/kgBB/minggu, injeksi subkutan setiap 3 hari. Maksimal dosis 0,07 mg/kgBB/hari tergantung dari respons terapi.
2. Penambahan oksandrolone 0.03-0.05 mg/kgBB/hari (maksimal dosis 2.5 mg) dapat diberikan bila terapi *growth hormone* dimulai pada usia 8-10 tahun dan anak sangat pendek. Oksandrolone dapat diberikan sampai usia tulang 14 tahun. Pemberian oksandrolone dapat menambah tinggi dewasa penderita sampai 2,3-4,6 cm.
3. Induksi pubertas: terapi sulih hormon dengan pemberian estradiol dosis rendah dimulai sesudah usia 12 tahun. Dosis awal dapat dimulai dengan 0,05-0,07 mcg dan dapat meningkat bertahap sampai 0,08- 0,12 mcg/kgBB untuk memaksimalkan perkembangan payudara. Siklik progesteron ditambahkan paling tidak 2 tahun setelah terapi estrogen atau saat menars.
4. Perawakan pendek dan kegagalan ovarium merupakan faktor risiko terjadinya osteoporosis, sehingga diperlukan suplementasi kalsium (800-1000 mg) dan vitamin D (minimal 400 IU) setiap hari, sesuai dengan rekomendasi harian. Penderita juga perlu melakukan aktifitas fisik untuk menghindari obesitas dan osteoporosis dengan terpajan matahari minimal 30 menit per hari.

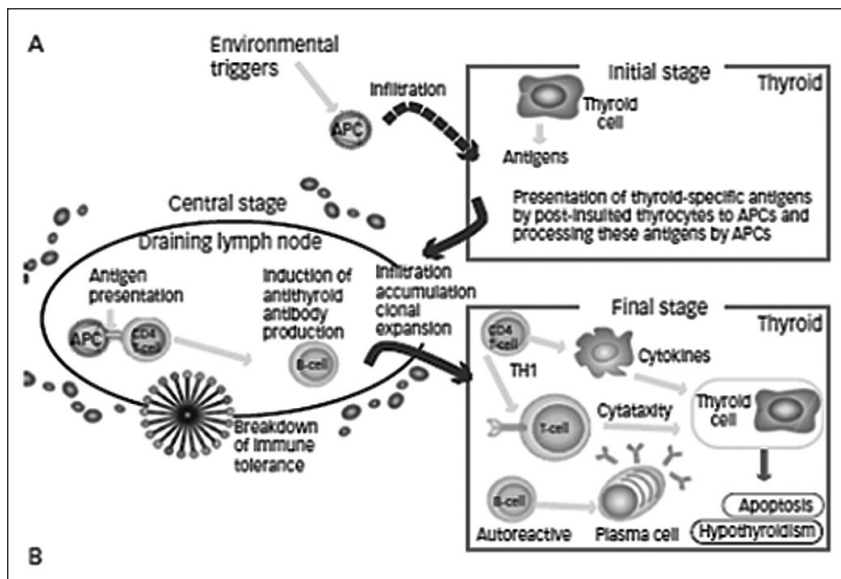
Monitoring

Laju pertumbuhan harus dipantau setiap 6 bulan. Terapi tidak berespon bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm dalam 6 bulan atau ≤ 4 cm dalam setahun. Efek samping jarang dilaporkan, tetapi beberapa melaporkan adanya risiko diabetes melitus, *sleep of capital femoral epiphysis* (SCFE), *idiopathic intracranial hypertension*, edema, limfedema, atau skoliosis.³¹ Pemantauan gula darah, profil lipid, dan fungsi tiroid, IGF-1 dilakukan setiap tahun dan *bone mineral density* (BMD) pada masa pubertas. Terapi *growth hormone* bisa diberikan sampai usia tulang (*bone age*) 14 tahun atau tidak responsif. Hasil akhir tinggi badan tanpa terapi adalah 140.8 ± 5 cm, dengan terapi tunggal *growth hormone* adalah $147,9 \pm 7,2$ cm, dan dengan terapi *growth hormone-estrogen* adalah 149.3 ± 6.6 cm. Terapi estrogen mempengaruhi efek psikologis dan perilaku.²⁹

TIROIDITIS HASHIMOTO

Patogenesis

Mekanisme patogenesis tiroiditis Hashimoto melibatkan beberapa tahapan, yaitu sebagai berikut. Pada tahap awal, *antigen presenting cell* (APC), terutama sel dendritik dan makrofag, menginfiltrasi kelenjar tiroid yang dapat dirangsang oleh faktor lingkungan sehingga menyebabkan kerusakan sel dan pemaparan protein sel tiroid. Sel APC tiroid bermigrasi ke kelenjar getah bening dimana terjadi interaksi antara sel APC, mengaktivasi limfosit-T (CD4) terhadap antigen tiroid, dan sel B, yang menginduksi pelepasan berbagai autoantibodi terhadap antigen spesifik tiroid. Pada tahap selanjutnya, limfosit B, sel T sitotoksik (CD8), dan makrofag menginfiltrasi tiroid. Pada tahap ini terjadi ekspansi klonal limfosit dan pembentukan jaringan limfoid di kelenjar tiroid. Pada tahap akhir, sel T “autoreaktif”, sel B, dan antibodi menyebabkan kerusakan masif pada sel tiroid.³²



Gambar 2.12. Patogenesis tiroiditis Hashimoto.

Dikutip dari Santos *et al.* (2015).³³

Manifestasi Klinis³²

Gejala yang biasanya ditemukan adalah struma difus dan retardasi pertumbuhan. Kebanyakan kelenjar tiroid membesar secara difus, kenyal dan tidak sakit. Gejala pertama yang dikenali biasanya adalah terhambatnya pertumbuhan yang biasanya sudah terjadi bertahun-tahun sebelum diagnosis. Anak menjadi pendek dan relatif gemuk. Jika hipotiroidnya cukup berat dan telah berlangsung lama maka dapat ditemukan proporsi tubuh yang imatur (rasio segmen atas dan bawah tubuh meningkat), maturasi tulang dan gigi juga dapat terlambat. Pasien juga dapat menunjukkan gejala lain adalah sebagai berikut yaitu adanya gangguan pubertas (keterlambatan pubertas/pubertas

pseudoprekoks); periode menstruasi yang tidak teratur; letargi dan gangguan kemampuan akademik; bradikardia dan penurunan curah jantung; konstipasi; intoleransi terhadap dingin; hipotermia retensi cairan dan peningkatan berat badan (karena gangguan pada klirens cairan bebas); bengkak pada wajah; kulit yang kering; bertambahnya bulu pada badan; dan adanya keterlambatan fase relaksasi dari refleks tendon dalam.

Diagnosis

Kriteria diagnosis menurut Fisher adalah adanya goiter, peningkatan antibodi antitiroid, skintigram tiroid menunjukkan peningkatan *uptake* ireguler dari *tracer* dan tes *perchlorate discharge* positif. USG tiroid merupakan alat diagnostik yang paling dapat diandalkan. Pasien dengan hipotiroidisme sekunder karena tiroiditis autoimun akan menunjukkan peningkatan kadar TSH (secara khas lebih dari 10 IU/ml), FT4 yang rendah, dan antibodi anti-TPO yang positif.³²

Manajemen³²

Levotiroksin (L-T₄) adalah pilihan terapi utama dengan panduan sebagai berikut:

1. Pastikan diagnosis pasien benar dengan tiroiditis Hashimoto.
2. Cek ulang TSH untuk meyakinkan bahwa tidak ada kesalahan laboratorium atau faktor lain yang dapat memengaruhi hasil.
3. Pada anak usia < 3 tahun dapat diberikan terapi L-tiroksin ketika TSH antara 5-10 mU/ml.
4. Pada anak usia > 3 tahun, jika TSH di antara 5-10 mU/ml dan FT4 normal maka dilakukan *follow up* dulu.

5. Jika TSH sudah di atas 10 mU/ml, maka mulai diterapi L-tiroksin.
6. Kebanyakan pasien tiroiditis Hashimoto asimtomatik, namun karena adanya kecenderungan menjadi hipotiroid yang berat, dianjurkan untuk pemberian penggantian hormon tiroid bila kadar TSH >10 mU/mL atau pada pemeriksaan kadar TSH >5 IU/ml dengan adanya goiter atau autoantibodi tiroid.

Komplikasi

Nodul prominen (> 1 cm) yang menetap meskipun telah mendapatkan terapi supresif sebaiknya diperiksa dengan *fine needle aspiration*, karena karsinoma thyroid atau limfoma dapat terjadi pada pasien dengan tiroiditis Hashimoto.³⁴

AKONDROPLASIA

Definisi

Akondroplasia adalah dwarfisme yang sebagian besar disebabkan oleh mutasi gen *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*). Akondroplasia memberikan gambaran perawakan pendek pada tubuh dan anggota gerak yang tidak proporsional. Anggota gerak pendek terutama pada segmen proksimal yang disebut rhizomelia.³⁵

Akondroplasia bersifat autosomal dominan dengan prevalensi 1/16.000 – 1/25.000 setiap kelahiran.³⁶ Sekitar 80% individu dengan akondroplasia memiliki orang tua tinggi rata-rata dan akondroplasia sebagai hasil dari *de novo pathogenic variant*. Ini artinya bila kedua orang tanpa akondroplasia, bisa memiliki anak dengan akondroplasia. Individu dengan akondroplasia yang memiliki pasangan tinggi rata-rata memiliki risiko 50% hamil anak dengan akondroplasia. Jika kedua orang tua akondroplasia, maka risiko memiliki anak tinggi rata-rata 25%, 50% akondroplasia dan 25% homozigot akondroplasia (biasanya meninggal).³⁷

Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Sebagian besar individu dengan akondroplasia dapat didiagnosis saat bayi dan pemeriksaan saat prenatal dapat mendeteksi akondroplasia. Diagnosis akondroplasia ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan radiologi, diikuti pemeriksaan darah untuk mengetahui adanya mutasi gen. Diagnosis dini akondroplasia dapat mencegah terjadinya komplikasi. Manifestasi klinis yang mungkin ditemukan pada individu akondroplasia adalah sebagai berikut:

- a. Perawakan pendek
- b. Rhizomelia (anggota gerak proksimal pendek)
- c. Makrosefali. Ukuran kepala besar saat lahir dan bertahan hingga usia 5-6 tahun dengan dahi menonjol
- d. Retrusi (pergerakan ke arah posterior) bagian tengah wajah.
- e. Dada kecil dibanding rata-rata yang dapat menimbulkan komplikasi gerakan paradoksal saat inspirasi.
- f. Kifosis torakolumbal
- g. Hiperlordosis lumbal
- h. Ekstensi siku yang terbatas atau kaku
- i. Jari-jari pendek dan konfigurasi *trident*
- j. Hipermobilisasi pinggul dan lutut
- k. Hipotonia yang sering terjadi saat bayi^{38,39}

Kebanyakan individu akondroplasia memiliki intelegensi yang normal, namun bayi hipotonia pada akondroplasia dapat mengalami perkembangan motorik yang terlambat.⁴⁰ Masalah respirasi dapat terjadi pada anak dan bayi. Obstruksi dari jalan napas dapat berasal dari pusat pernapasan karena kompresi dari foramen magnum atau yang berasal dari obstruksi karena penyempitan rongga hidung. Gejala dari obstruksi jalan napas termasuk stridor dan apnea saat tidur. Individu yang mengalami hal ini sering tidur dengan posisi hiperekstensi leher. Tungkai bayi biasanya lurus, namun saat anak-anak mulai berjalan berubah menjadi valgus dan varus saat anak-anak mampu berjalan. Infeksi telinga bagian tengah sering terjadi pada bayi dan anak karena kecilnya ukuran dari saluran hidung dan karena disfungsi pada tuba eustachius. Infeksi telinga yang menetap dapat

menyebabkan penurunan pendengaran. Mandibula juga dapat membesar. Hal ini mengakibatkan gigi berdesak-desakan.^{41,42}

Diagnosis akondroplasia dikonfirmasi dengan pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan radiologi yang dapat diperiksa adalah sebagai berikut:

- a. Tulang panjang tungkai. Dapat ditemukan tulang panjang tungkai yang panjangnya berkurang terutama bagian proksimal dan tampak agak lebar. Fibula memanjang dan membengkok. Celah sendi mengalami pelebaran ke arah proksimal dan tampak berbentuk V.
- b. Pelvis. Dapat ditemukan pelvis dengan sayap iliaka yang melebar, asetabulum terletak posterior dan atap asetabulum menjadi horizontal, dan lekukan sakroiliaka yang sempit dan dalam (*champagne glass appearance*).
- c. Vertebra. Jarak interpedinkulus berkurang pada daerah lumbal yang meruncing ke arah kaudal, namun hal ini tidak ditemukan saat bayi. Pada kondroplasia dapat terjadi stenosis kanal spinalis.
- d. Tulang tengkorak. Tulang tengkorak relatif membesar dibandingkan dengan wajah, yang disertai penonjolan bagian frontal dan hipoplasia maksila.
- e. Jari-jari tangan dan kaki. Didapatkan pemendekan tulang falang proksimal dan tengah.
- f. CT-scan atau MRI. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan individu akondroplasia memiliki penekanan pada foramen magnum dan stenosis kanalis servikalis, meskipun gejala baru muncul saat usia pertengahan.^{43,44}

Jarang sekali diagnosis akondroplasia tidak dapat terdeteksi melalui manifestasi klinis atau pemeriksaan radiologi.³⁹ Pemeriksaan molekular genetik hanya perlu dilakukan bila diagnosis akondroplasia belum terkonfirmasi.

Tabel 2.5. Tes molekular genetik pada akondroplasia.

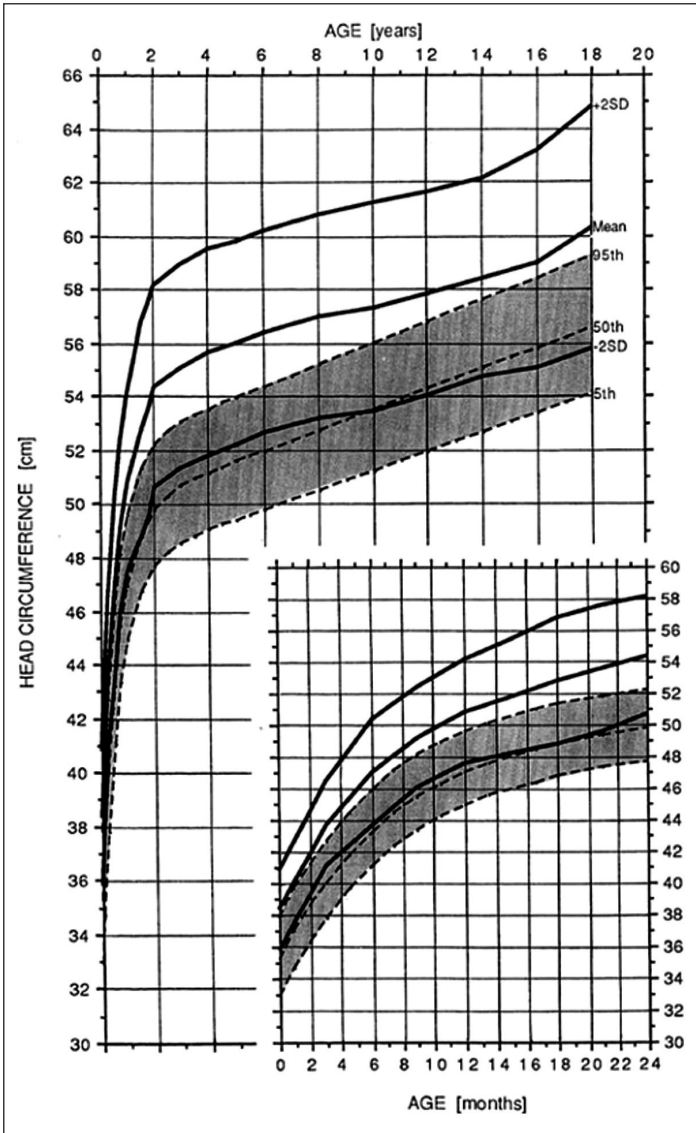
Gen	Metode tes	Proporsi terdeteksinya mutasi gen pada individu
FGFR3	Analisis target untuk varian patogen	~99%
	Analisis <i>sequencing</i>	~99%

Sumber: Pauli & Legare (2019)³⁷

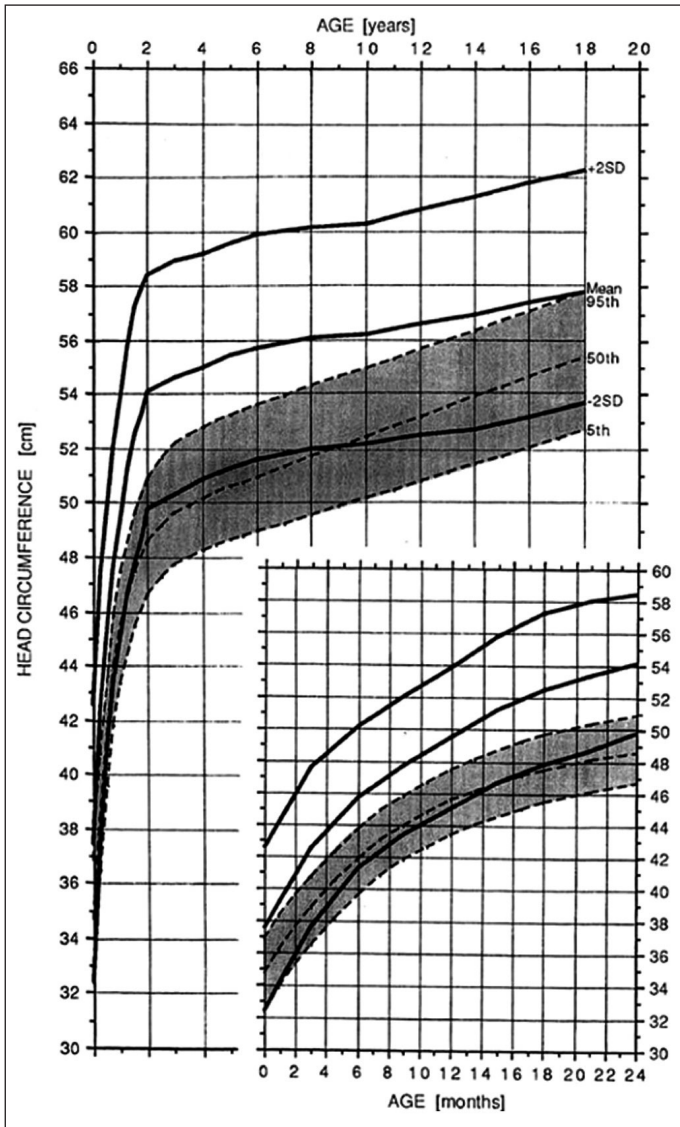
Penanganan

Penanganan akondroplasia dapat terbagi menjadi:

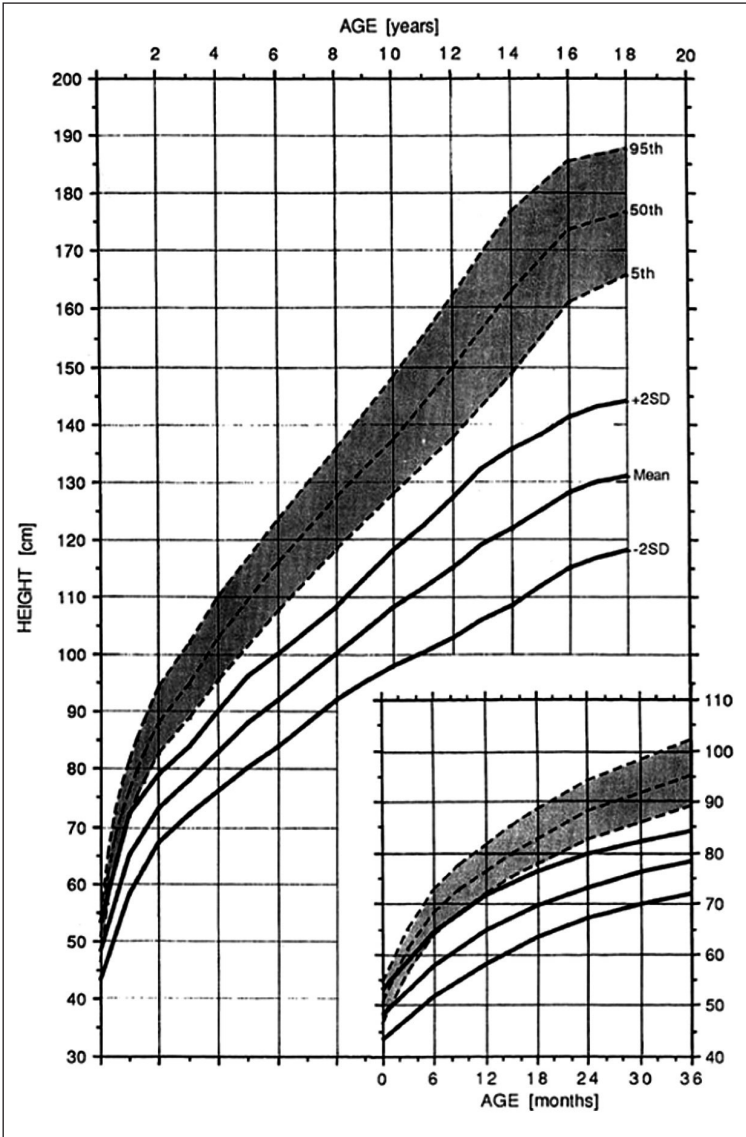
- a. Penanganan pre-natal. Akondroplasia dapat dideteksi saat pre-natal dengan melakukan pemeriksaan antenatal pada wanita hamil yang memiliki risiko akondroplasia.⁴⁵
- b. Penanganan post-natal. Ketika bayi lahir, diagnosis dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan radiologi. Pengukuran lingkaran kepala harus dimonitor selama satu tahun kelahiran, panjang badan dan tinggi badan yang diplot pada kurva akondroplasia.⁴⁵



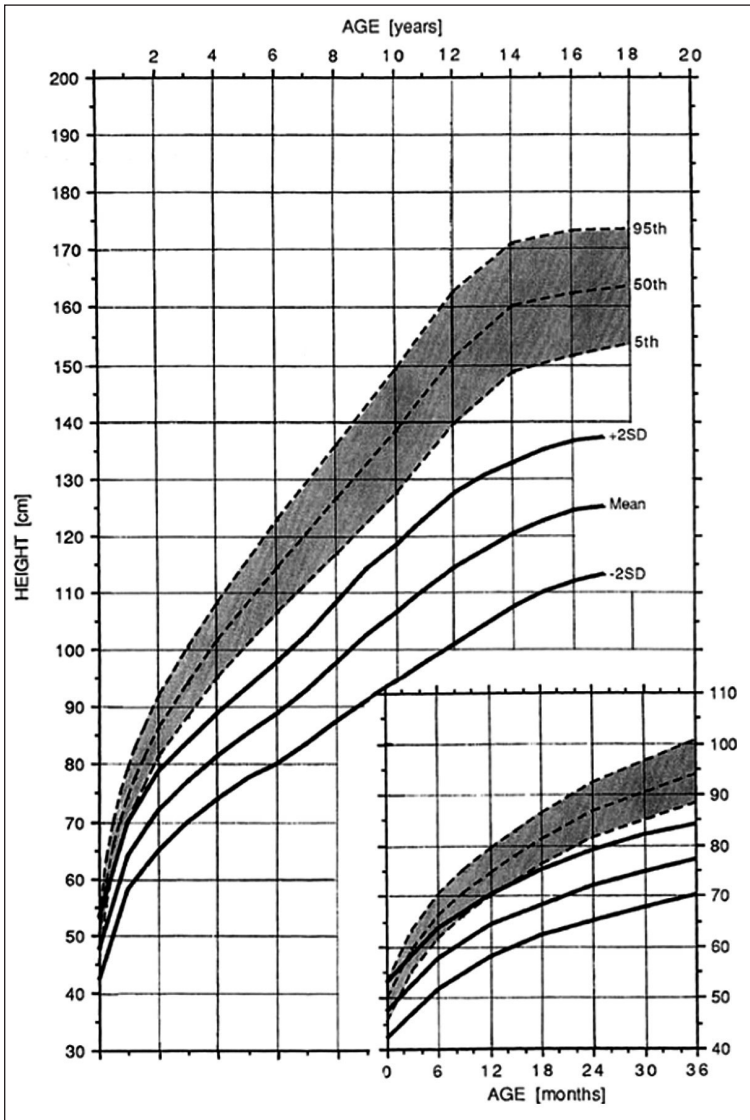
Gambar 2.13. Kurva lingkaran kepala anak akondroplasia laki-laki. Dikutip dari Tracy L et al (2005).⁴⁶



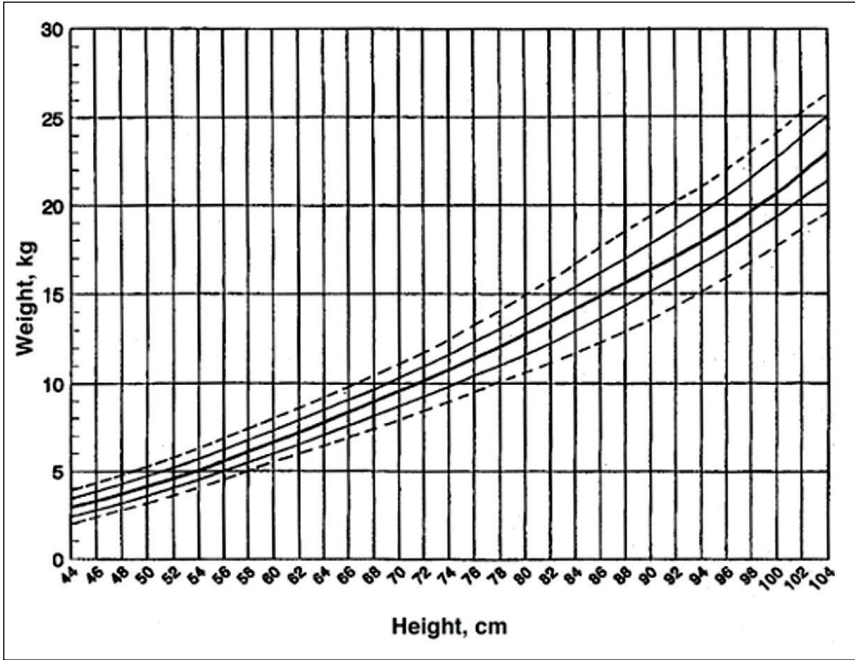
Gambar 2.14. Kurva lingkaran kepala anak akondroplasia perempuan. Dikutip dari Tracy L. et al. (2005).⁴⁶



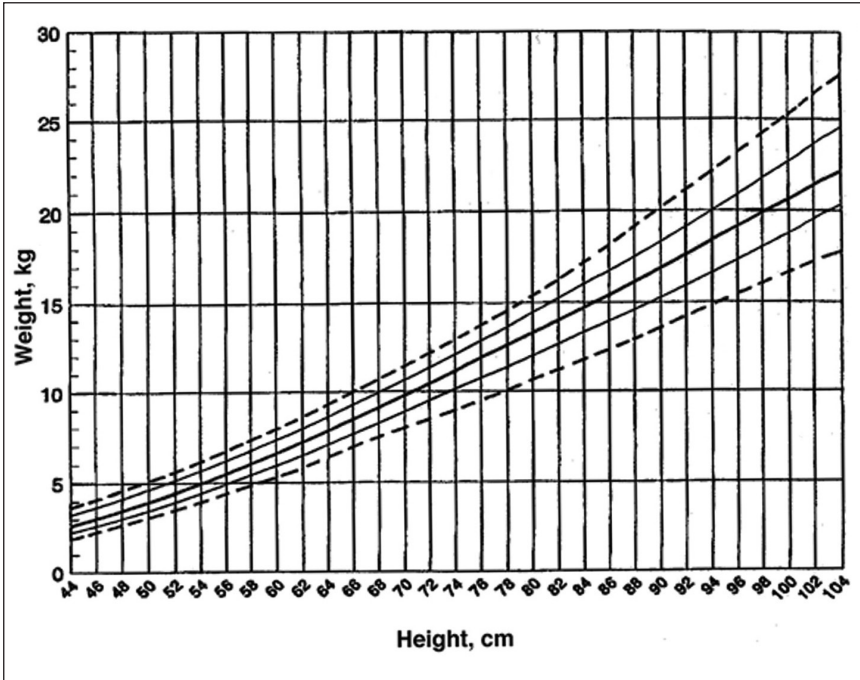
Gambar 2.15. Kurva tinggi badan anak akondroplasia laki-laki.
 Dikutip dari Tracy L et al. (2005).⁴⁶



Gambar 2.16. Kurva tinggi badan anak akondroplasia perempuan. Dikutip dari Tracy L. et al (2005).⁴⁶



Gambar 2.17. Kurva berat badan untuk tinggi badan anak akondroplasia laki-laki. Dikutip dari Tracy L et al. (2005).⁴⁶



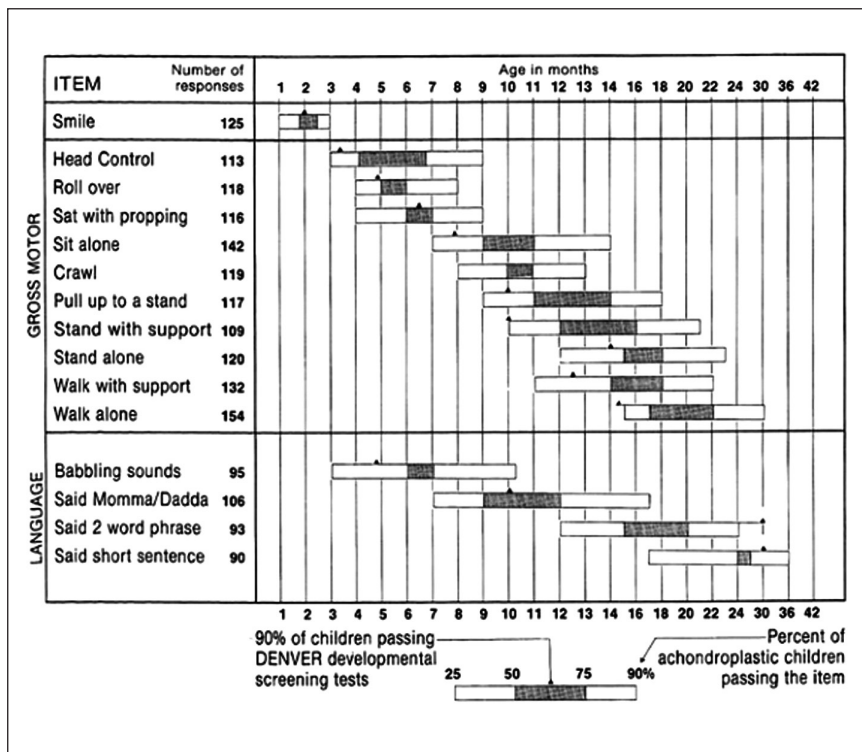
Gambar 2.18. Kurva berat badan untuk tinggi badan anak akondroplasia perempuan.

Dikutip dari Tracy L et al. (2005).⁴⁶

c. Penanganan manifestasi klinis. Pemberian *growth hormone* pada anak dengan akondroplasia sampai saat ini masih kontroversial⁴⁷, sehingga pemberian rhGH tidak rutin direkomendasikan. Pendekatan farmakologi terkini ditujukan untuk penghambatan secara langsung aktivasi FGFR3 atau meregulasi jalur lain yang mengontrol proliferasi dan diferensiasi kondrosit.⁴⁸ Penanganan akondroplasia lainnya yang dapat dilakukan adalah dengan operasi tungkai dan pemberian *C-natriuretic peptide* (CNP). CNP bekerja

dengan menghambat jalur MAPK yang diaktivasi oleh FGFR3 untuk menginhibisi proliferasi kondrosit, sintesis matriks post mitosis dan diferensiasi akhir sel.⁴⁹ Sekitar 10% kifosis pada akondroplasia menetap hingga dewasa, sehingga menyebabkan kelainan neurologis. Hal ini dapat diintervensi dengan ortosis modifikasi torakolumbal.³⁹

- d. Penanganan komplikasi. Salah satu komplikasi dari akondroplasia adalah hidrosefalus yang biasanya diakibatkan dari obstruksi foramen magnum dan karena sindrom kompresi medula spinalis segmen lumbalis dan akar saraf, maloklusi gigi, gangguan pendengaran karena otitis media berulang dan strabismus (akibat dismorfisme kraniofasial). *Ventriculoperitoneal* shunt diperlukan untuk menurunkan tekanan intrakranial pada hidrosefalus. Terapi segera dan tepat terutama diperlukan pada setiap episode otitis media akut (OMA). Adenotonsilektomi mungkin diperlukan untuk *obstructive sleep apnea*. Osteotomi dapat terindikasi tepat sebelum atau selama remaja untuk mengoreksi pembengkokan kaki progresif berat.^{39,41}
- e. Penanganan jangka panjang. Di samping pengenalan segera dan pengobatan yang tepat, manajemen masalah psikologis pada masa kanak-kanak harus diperhatikan. Manajemen untuk komplikasi kifosis yang terjadi antara lain pemberian edukasi mengenai pemberian posisi yang baik pada deformitas yang tidak tetap, *bracing* dan/atau dengan operasi.⁵⁰ Penanganan jangka panjang juga dapat dilakukan dengan monitoring tumbuh kembang individu akondroplasia dan multidisiplin beberapa dokter spesialis.⁵¹



Gambar 2.19. Skrining Perkembangan Anak Akondroplasia.

Dikutip dari Tracy L et al (2005)⁴⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Barstow C & Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. *Am Fam Physician*. 2015;78(5):597-604.
2. Batubara JR & Faisal F. Perawakan Pendek. In: Batubara JR, Tridjaja B & Pulungan AB. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. 2nd ed. Jakarta Pusat: IDAI; 2018. p.30-38.
3. Tridjaja B. Short Stature (Perawakan Pendek) Diagnosis dan Tata Laksana. In: Trihono PP, Djer MM, Sjakti HA, Hendrarto TW, Prawitasari, editors. *Best Practices in Pediatrics*. Jakarta: IDAI Cabang Jakarta; 2013. p.11-18.
4. Kemenkes RI 2018. Riset Kesehatan Dasar Proporsi Status Gizi Sangat Pendek dan Pendek pada Balita Menurut Provinsi. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
5. Agustian Y, Rusmil K & Solek P. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Perawakan Pendek Anak Usia 24-60 Bulan. *Sari Pediatri*. 2018;20(2):106-14.
6. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J & Backeljauw P. Low Incidence of Pathology Detection and High Cost of Screening in the Evaluation of Asymptomatic Short Children. *J Pediatr*. 2013;163(4):1045-1051.
7. Cohen LE. Idiopathic Short Stature: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(17):1787-1796.
8. Rose SR, Vogiatzi MG & Copeland KC. A General Pediatric Approach to Evaluating a Short Child. *Pediatr Rev*. 2005;26(11):410-420.

9. Nicol LE, Allen DB, Czernichow P & Zeitler P. Normal Growth and Growth Disorders. In: Kappy MS, Allen DB & Geffner ME, editors. *Pediatric Practice: Endocrinology*. New York: McGraw-Hill; 2010. p.23-76.
10. Lifshitz F & Cervantes CD. Short stature. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2007. p.1-15.
11. Reh CS & Geffner ME. Somatotropin in the Treatment of Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome in Pediatric Patients: A Review. *Clin Pharmacol*. 2010;2:111–122.
12. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C & Murad MH. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Ped*. 2018; 86:361-397.
13. Pulungan AB & Delemarre-van de Wall HA. Management of Growth Disorders. *Paediatr Indones*. 2002;42:225-38.
14. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM & Price D. Final Height in Boys with Untreated Constitutional Delay in Growth and Puberty. *Arch Dis Child*. 1990;65:1109-12.
15. Lee Pa. Disorders of Puberty. In: Lifshitz F. editor. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1996. p.175-93.

16. Argente J. Diagnosis of Late Puberty. *Horm Res.* 1999;51:95-10037.
17. Bourguignon JP. Delayed Puberty and Sexual Infantilism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders WB; 2003. p.1171-1202
18. Dmitri P. Growth & Puberty. In: Lissauer T & Carroll W, editors. *Illustrated Textbook of Paediatrics*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.194-210.
19. Patel L. Delay in Puberty. In: Ryan S, Gregg J, Patel L, editors. *Core Paediatrics: A Problem-Solving Approach*. London: Arnold; 2003. p.324-335.
20. Crowne EC, Wallace WHB, Moore C, Mitchel R, Robert WR & Shalet SM. Degree of Activation of The Pituitary-Testicular Axis in Early Pubertal Boys with Constitutional Delay of Growth and Puberty Determines The Growth Response to Treatment with Testosterone or Oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1869-75.
21. Bramswig JH, Fasse M, Holfhoff ML, Lengerke HJ, Petrykowski W, & Schellong G. Adult Height in Boys and Girls with Untreated Short Stature and Constitutional Delay of Growth and Puberty: Accuracy of Five Different Methods of Height Prediction. *J Pediatr.* 1990;117:886-91.
22. Cuttler L, Misra M & Koontz M. Somatic Growth and Maturation. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts JT, Weir GC, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.382-417.e12.

23. Grimberg A & De Leon DD. Disorders of Growth. In: Moshang, Jr. T, editor. *Pediatric Endocrinology: The Requisites in Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p.127-167.
24. Ogilvy-Stuart AL. Growth Hormone Deficiency (GHD) From Birth to 2 Years of Age: Diagnostic Specifics of GHD During Early Phase of Life. *Horm Res*. 2003;6:2-9.
25. Collett-Solberg PF. Update on Growth Hormone Therapy in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:573–579.
26. Society GHR. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11), pp.3990-3993.
27. Iqbal S. Turner Syndrome: Update the Paradigm of Diagnosis, Clinical Care and Consequences of Y Cell Lines. *Ijars*. 2014;3:8-17.
28. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ & Lin AE. Turner Syndrome: Update on Biology and Management Across the Life Span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:65-72.
29. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth Hormone Plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1230-42.
30. Sheanon NM & Backeljauw PF. Effect of Oxandrolone Therapy on Adult Height in Turner Syndrome Patients Treated with Growth Hormone. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015:18.
31. Gawlik A & Malecka-Tendera E. Treatment of Turner’s Syndrome During Transition. *Eur J Endocrinol*. 2013;170:R57-74.

32. Pateda V & Rini EA. Hipotiroid Didapat. In: Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB, editors. Buku Ajar Endokrinologi Anak. 2nd ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2017. pp. 278-283.
33. Santos LS, Fonseca P, Cardoso R & Soares P. Hashimoto's Thyroiditis in Adolescents. *US Endocrinology*. 2015;11:85-8.
34. LaFranchi SH & Huang SA. Thyroiditis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.2675-2677.e1.
35. Laederich MB & Horton WA. Achondroplasia: Pathogenesis and Implication for Future Treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:516-523.
36. Legeai-Mallet L. C-Type Natriuretic Peptide Analog as Therapy for Achondroplasia. *Endocr Dev*. 2016;30:98-105.
37. Pauli RM & Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2018 May 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
38. Pino M. Leg Length, Sitting Height, and Body Proportions References for Achondroplasia: New Tools for Monitoring Growth. *Am J Med Genet*. 2018;1(1):1-11.
39. Pauli RM. Achondroplasia: A Comprehensive Clinical Review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1-49.
40. Shaahmadi F, Khushemehri G, Arefi Z, Karimyan A & Heidari F. Developmental Delay and Its Effective Factors in Children Aged 4 to 12 Months. *Int J Pediatr*. 2015;3(13):396-402.

41. Hall BD. Achondroplasia. Bone and Joint Disorders. In: Behrman RE, Kliegman R, Nelson WE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995. p.2397-2398.
42. Khan AN & Rahim R. Achondroplasia Imaging. [Updated 2018 Jun 12] In: Chew FS, editor. Medscape [Internet]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/415494-overview>.
43. Jana M, Nair N, Gupta AK, Kabra M & Gupta N. Pelvic Radiograph in Skeletal Dysplasia: An Approach. Indian J Radiol Imaging. 2017;27(1):187-99.
44. Panda A, Gamanagatti S, Jana M & Gupta AK. Skeletal Dysplasias: A Radiographic Approach and Review of Common Non-Lethal Skeletal Dysplasias. World J Radiol. 2014;6(10):808-25.
45. Daugherty A. Achondroplasia: Etiology, Clinical Presentation and Management. Neonatal Netw. 2017;36(6):337-42.
46. Trotter TL, Hall JG; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Achondroplasia. Pediatrics. 2005;116(3):771-83.
47. Miccoli M, Bertelloni S & Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34.
48. Ornitz DM & Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. Dev Dyn. 2017;246(4):291-309.

49. Krstevska-konstantinova M & Stamatova A. Favorable Growth Hormone Treatment Response in a Young Boy with Achondroplasia. *Med Arch.* 2016;70(2):148-50.
50. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM & Savarirayan R. Optimal Management of Complications Associated with Achondroplasia. *Appl Clin Genet.* 2014;7:117-125.
51. Krakow D. Skeletal Dysplasias. *Clin Perinatol.* 2016;42(2)-301-19.
52. Lyon AJ, Preece MA & Grant DB. Growth Curve for Girls with Turner Syndrome. *Arch Dis Child.* 1985;60:932.

PRACTICAL APPROACH TO BONE AGE ASSESSMENT

Muhammad Faizi*, Nur Rochmah*, Rosy Setiawati**

*Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

**Departemen/SMF Radiologi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Penilaian usia tulang secara radiologis sering dilakukan pada pasien anak untuk mengevaluasi pertumbuhan, mendiagnosis serta mengelola beberapa kelainan endokrin dan sindrom¹⁻⁵. Berbagai metode dikembangkan dengan menggunakan berbagai bagian tubuh seperti tangan, siku, lutut, vertebra servikal atau pelvis. Metode pemeriksaan radiologis tulang tangan dan pergelangannya dengan panduan **Atlas Greulich & Pyle** merupakan metode yang paling sering dan praktis untuk digunakan¹⁻⁶.

Susunan tulang tangan dan pergelangannya yang terdiri dari 21 tulang tubular tangan dan 8 tulang karpal dengan ciri morfologis yang bermacam-macam dan berbagai tingkat pematangan berbeda membuat penilaian usia tulang menjadi tidaklah sederhana dan mudah^{7,8}.

Memeriksa dan menganalisis perubahan bentuk tulang, serta melakukan perhitungan manual dengan membandingkannya dengan standar referensi, tidak diragukan lagi memakan waktu yang relatif lama dan tidak praktis. Oleh karena diperlukan keterampilan khusus untuk dapat melakukan penilaian usia tulang secara cepat dan akurat melalui pendekatan yang lebih sederhana, mudah dan praktis dalam praktik klinik².

Tujuan penulisan makalah ini adalah memberikan **panduan praktis sebagai pendamping** penilaian usia tulang menggunakan referensi atlas yang telah dikembangkan Greulich & Pyle.

PERKEMBANGAN DAN MATURITAS TULANG

Maturitas tulang adalah ukuran perkembangan yang menggabungkan ukuran, bentuk, dan tingkat mineralisasi tulang untuk menentukan kedekatannya dengan maturitas yang sesungguhnya^{2,7,8}. Penilaian maturitas tulang melibatkan pemeriksaan yang teliti terhadap berbagai faktor dan pengetahuan mendasar dari berbagai proses di mana tulang berkembang.

Secara morfologis, terdapat berbagai bentuk tulang di dalam tubuh^{9,10}:

1. **Tulang panjang:** lebih panjang dari lebarnya, utamanya terbentuk dari tulang kompak dengan tulang seperti spons di bagian tengah dan di ujungnya. Contoh: tulang lengan (**humerus, radius dan ulna**) dan kaki (**femur, tibia, dan fibula**), serta **tulang kecil jari tangan dan kaki**^{7,10}.
2. **Tulang pendek:** tulang ini berbentuk kuboid dan sebagian

besar mengandung tulang spons dengan lapisan permukaan tulang padat. Contohnya adalah tulang **pergelangan tangan** dan **pergelangan kaki**, serta tulang **sesamoid** dan **patela (tempurung lutut)**.

3. **Tulang pipih:** berbentuk rata, tipis dan biasanya sedikit melengkung. Mereka terdiri dari dua lapisan tipis tulang kompak, yang mengelilingi lapisan tipis tulang spons. **Tengkorak, tulang rusuk, sternum** (tulang dada) dan **skapula** (tulang belikat) semuanya merupakan tulang pipih^{7,10}.
4. **Tulang irregular (tidak teratur):** di luar katagori di atas, terbuat dari tulang spons yang ditutupi dengan tulang padat. **Vertebra** dan **pelvis** adalah contohnya^{7,10}.

Jaringan tulang dibentuk oleh salah satu dari dua proses selama perkembangan embrionik^{7,10}:

- **Osifikasi endokondral:** penggantian tulang rawan hialin dengan jaringan tulang^{7,9,10}.
- **Osifikasi intramembran:** osifikasi langsung sel mesenkhimal^{7,9,10}.

Osifikasi dimulai selama minggu keenam atau ketujuh dari perkembangan manusia; begitu mereka sepenuhnya terbentuk, tulang yang dihasilkan oleh kedua proses ini tidak dapat dibedakan strukturnya¹⁰.

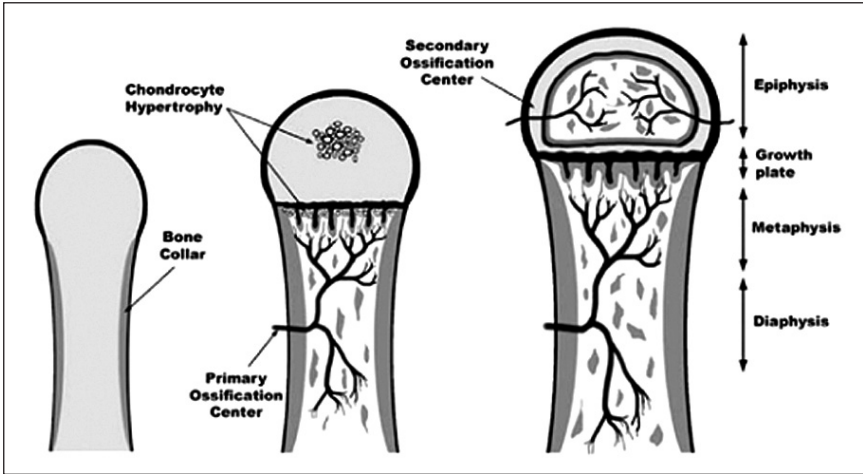
Pertumbuhan longitudinal di tulang panjang ekstremitas terjadi melalui proses osifikasi endokondral^{7,10}. Kalsifikasi awal dimulai di dekat pusat poros tulang panjang di daerah **diafisis** yang disebut sebagai **pusat osifikasi primer**. Sebaliknya, lebar tulang meningkat dengan perkembangan jaringan tulang

langsung dari membran fibrus^{7,10}. Yang terakhir terjadi adalah mekanisme **osifikasi kalvarium, pelvis, skapula, dan korpus mandibula**^{7,9-11}.

Seluruh tulang pipih, termasuk tulang karpal, memulai maturasi dari pusat osifikasi primer, sementara semua tulang panjang juga mengembangkan **pusat sekunder** yang muncul di tulang rawan bagian ujung (**epifisis**)^{9,11}. Maturasi di pusat osifikasi sekunder ini berlangsung dengan cara yang identik dengan pusat osifikasi primer melalui osifikasi tulang rawan dan invasi osteoklas, osteoblas¹⁰.

Pusat osifikasi primer membentuk **diaphisis** atau batang tulang panjang, yang terdiri dari inti luar tulang padat, dilapisi dengan tulang spons yang mengelilingi rongga medula yang diisi dengan sumsum tulang merah^{10,11}. **Pusat osifikasi sekunder** membentuk epifisis di ujung tulang panjang dan biasanya berkembang sekitar saat kelahiran.

Pembentukan tulang di pusat osifikasi sekunder hampir sama dengan yang di pusat osifikasi primer; namun, ada satu perbedaan dengan menyisakan tulang spons di bagian dalam epifisis. Osifikasi sekunder juga dimulai di tengah dan berlanjut ke permukaan luar tulang. Proses osifikasi sekunder ini meninggalkan cincin luar tulang rawan hialin di sekitar epifisis yang penting untuk membentuk tulang rawan artikular pada permukaan sendi dan **lempeng pertumbuhan epifisis** atau **'growth plate'** (Gambar 3.1)^{7,10,12}.



Gambar 3.1. Gambaran skematis dari osifikasi endokondral. Maturitas tulang terutama dinilai oleh tingkat perkembangan dan osifikasi pusat osifikasi sekunder pada epifisis⁷.

Lempeng pertumbuhan epifisis terletak di antara epifisis dan diafisis, dan bertanggung jawab untuk pertumbuhan panjang tulang selama masa kanak-kanak - pada tulang matur disebut **metafisis**¹⁰. Selama lempeng kartilago epifisis menetap, baik diafisis maupun epifisis akan terus tumbuh, tetapi akhirnya, osteoblas berhenti berkembang biak dan lempeng epifisis mengeras. Pada saat itu, struktur tulang diafisis dan epifisis menyatu (fusi) dan pertumbuhan tulang berhenti. Tutup tulang rawan artikular di ujung tulang dipertahankan sepanjang hidup dan membantu mengurangi gesekan antara tulang artikulasi^{7,10-12}.

Setelah lahir, epifisis berangsur-angsur mengeras dalam urutan yang sebagian besar dapat diprediksi, dan pada saat maturitas tulang dicapai, terjadi fusi dengan bagian utama

tulang. Membandingkan tingkat pematangan epifisis dengan standar yang berkaitan dengan usia normal membentuk dasar untuk penilaian maturitas tulang, yang biasa disebut '**usia tulang**' atau '**usia skeletal**'^{1,10-13}. Beberapa faktor turut menentukan pola maturasi normal, yakni: **genetik, lingkungan, dan hormon** (seperti **tiroksin, hormon pertumbuhan, dan steroid seks**) memainkan peran penting^{1,10-12}. Studi pada pasien dengan mutasi gen untuk reseptor estrogen atau enzim aromatase telah menunjukkan bahwa **estrogen**-lah yang utama bertanggung jawab untuk fusi epifisis akhir¹².

Waktu osifikasi epifisis dan fusi tulang tidak terjadi seragam di seluruh tubuh. Pada beberapa tulang osifikasi dimulai langsung setelah kelahiran, sedangkan pada tulang lainnya berusia antara 14 dan 17 tahun^{1,7}. Perempuan, pada usia berapa pun, memiliki usia tulang lebih lanjut dibandingkan dengan anak laki-laki. Rerata kemunculan pusat osifikasi tulang karpal sebagaimana Tabel 3.1¹.

Perbedaan waktu osifikasi tulang sudah terjadi sejak lahir dan bertahan sepanjang masa pertumbuhan, meskipun menjadi lebih bermakna setelah masuk pubertas. Selain itu, proses maturasi usia tulang berlangsung lebih lama pada anak laki-laki daripada perempuan, dengan alasan yang masih belum diketahui^{1,4,11,14}. Periode waktu untuk fusi epifisis dan penutupannya juga bervariasi; pada usia antara 10 dan 25 tahun, dan pada anak perempuan sekitar 2 tahun lebih awal daripada anak laki-laki^{2,7}.

Tabel 3.1. Usia rata-rata penampilan pusat osifikasi di tulang karpal¹.

Tulang	Wanita	Pria
Hamatum	2 bulan	4 bulan
Kapitatum	2 bulan	4 bulan
Piramidum	2 tahun	3 tahun
Lunatum	3 tahun	4 tahun
Trapesium	3 tahun	4 tahun
Trapesoid	4 tahun	6 tahun
Skafoid	4 tahun	6 tahun
Pisiformis	9 tahun	12 tahun

Tulang pendek tidak memiliki sumbu panjang yang dominan dan berkembang secara berbeda dari tulang panjang. Sebagaimana tulang panjang, terdapat variasi urutan yang bermakna dalam perkembangan karpal^{1,7,13,15}. Tulang karpal tidak mengeras saat lahir, dan mereka mengeras hanya melalui pusat osifikasi utama mereka. Tulang **kapitatum** dan **hamatum** adalah yang pertama menunjukkan pusat osifikasi (usia 2 hingga 4 bulan) sedangkan **pisiformis** adalah yang terakhir (tahun ke 9-13)^{1,14,15}.

APLIKASI KLINIS PENILAIAN USIA TULANG

Pembacaan usia tulang dapat memberikan informasi tentang kematangan relatif seorang pasien pada waktu tertentu^{8,14,16}. Hal ini sangat bermanfaat bila diintegrasikan dengan temuan klinis lainnya, dapat memisahkan yang normal dari yang relatif maju atau terlambat^{3,4,8,14,16}. Pada subjek normal, usia tulang harus di

dalam rentang 10% dari usia kronologis⁷. Usia tulang yang lebih maju dari usia kronologis terjadi pada anak-anak yang mengalami obesitas atau pubertas dini^{1,2,7,16}.

Dua aplikasi utama penilaian usia tulang meliputi: diagnosis gangguan pertumbuhan dan prediksi tinggi akhir (dewasa)^{1,2,5,7,15,16}.

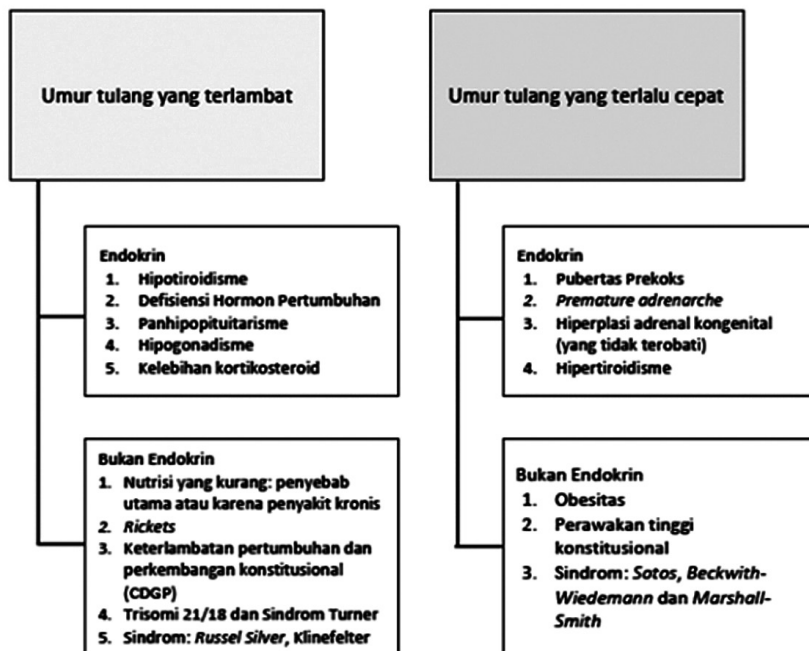
Diagnosis Gangguan Pertumbuhan

Penilaian usia tulang berperan penting untuk diagnosis gangguan pertumbuhan, yang dapat diklasifikasikan ke dalam dua kategori besar dengan etiologi, prognosis, dan manajemen yang berbeda.

- **Defisiensi pertumbuhan primer:** Disebabkan oleh cacat intrinsik dalam sistem skeletal, seperti displasia tulang, yang diakibatkan oleh cacat genetik atau kerusakan prenatal dan menyebabkan pemendekan diafisis tanpa penundaan maturasi epifisis yang signifikan. Oleh karena itu, dalam bentuk kelainan pertumbuhan ini, potensi pertumbuhan tulang normal (dengan pertumbuhan tubuh terganggu), sementara usia tulang tidak terlambat atau dengan keterlambatan yang jauh lebih kecil dibanding tingginya^{1,5}.
- **Defisiensi pertumbuhan sekunder:** Berhubungan dengan faktor di luar sistem skeletal, yang menghambat maturasi epifisis atau tulang. Faktor-faktor ini mungkin nutrisi, metabolik, hormonal, atau tidak diketahui, seperti pada perawakan pendek idiopatik (konstitusional). Dalam bentuk retardasi pertumbuhan ini, usia tulang dan tinggi badan mungkin terlambat hampir pada tingkat yang sama, tetapi,

dengan pengobatan, ada potensi untuk mencapai tinggi dewasa normal^{1,5}.

Beberapa faktor dapat mempengaruhi usia tulang, baik hormonal maupun non-hormonal, sebagai mana pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2. Beberapa penyebab yang mempengaruhi usia tulang¹.

Prediksi Tinggi Akhir (Dewasa)

Tinggi akhir seseorang yang tumbuh di lingkungan yang baik, sebagian besar, tergantung pada faktor keturunan. Oleh karena itu, tinggi akhir anak dapat dipostulatkan dari tinggi orang tua^{1,3,13-16}. Berbagai metode prediksi tinggi badan akhir yang memperhitungkan tinggi badan orang tua, telah dikembangkan^{2,7,16}. Tinggi akhir seorang anak juga dapat diprediksi

dari tingginya di usia sebelumnya, dengan koefisien korelasi 0,8⁷. Namun, setiap anak mempunyai tingkat perkembangan berbeda dalam pertumbuhannya; beberapa mencapai maturitas pada usia yang relatif dini, sementara yang lain memiliki tempo dan selesai tumbuh relatif lambat^{2,7,9,16}.

Pengetahuan tentang tingkat perkembangan pertumbuhan meningkatkan akurasi prediksi tinggi akhir. Satu-satunya panduan praktis untuk prakiraan tinggi akhir adalah dengan menilai maturitas tulang, biasanya diperkirakan dari radiografi tangan dan pergelangannya^{2,7,9,16,17}. Tabel untuk prediksi tinggi akhir berdasarkan tinggi individu, usia tulang, jenis kelamin, usia kronologis, dan tingkat pertumbuhan telah dipublikasikan⁶. Dengan menggunakan usia tulang untuk prediksi tinggi akhir, dimungkinkan juga untuk membuat perhitungan kasar prakiraan tinggi akhir seseorang, sebagai berikut: mengukur tinggi individu, memplotnya pada kurva pertumbuhan standar, dan mengekstrapolasi nilai secara horizontal ke usia pada grafik yang sama dengan usia tulang^{2,9}; jika titik ekstrapolasi jatuh di antara centil ke-5 dan ke-95, maka prediksi tinggi akhirnya dapat diperkirakan^{2,3,9}. Semakin dekat nilai ekstrapolasi ke persentil ke-50, semakin akurat kemungkinannya².

Metode prediksi usia dan tinggi tulang lainnya yang biasa digunakan adalah **metode Bayley-Pinneau** (sepaimana Tabel 3.2), Roche *et al.* dan Tanner-Whitehouse^{2,9}. Semua metode ini menggunakan radiografi tangan dan pergelangan tangan untuk menilai maturitas tulang dan didasarkan pada data populasi dari anak normal yang diikuti hingga tinggi dewasa^{2,3,9}. Secara keseluruhan, metode ini memiliki interval kepercayaan 95% dengan standar deviasi 7 hingga 9 cm ketika digunakan untuk memprediksi tinggi akhir individu^{2,9}.

Tabel 3.2. Tabel Bayley-Pinneau - prakiraan persentase tinggi akhir yang dicapai pada usia tulang tertentu, variasi deviasi prediksi tinggi sesuai usia tulang, dan variasi standar deviasi usia tulang dalam kaitannya dengan usia kronologis (data Stuart)^{2,6,9}.

	Usia tulang (tahun)												
	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	12,0	13,0	14,0	15,0	16,0	17,0	18,0
Persentase Tinggi Dewasa													
Anak Lelaki													
Rerata (normal)*	69,5	72,3	75,2	78,4	80,4	83,4	87,6	92,7	96,8	98,2	99,1	99,6	99,6
Maju*	67,0	69,6	72,0	74,7	76,7	80,9	85,0	90,5	95,8	98,0	99,0	99,0	99,0
Terlambat*	68,0	71,8	75,6	78,6	81,2	82,3	84,5	88,0					
Anak Wanita													
Rerata (normal)*	72,0	75,7	79,0	82,7	86,2	90,6	92,2	95,8	98,0	99,0	99,6	99,9	100,0
Maju*	71,2	75,0	79,0	82,8	88,3	90,1	94,5	97,2	98,6	99,3	99,8	99,8	99,8
Terlambat*	73,3	77,0	80,4	84,1	87,4	91,8	93,2	96,4	98,3	99,4	99,8	100,0	100,0
Standar Prediksi Tinggi													
Deviasi (cm)													
Anak Lelaki			3,73	3,23	3,38	2,90	2,77	3,07	3,07	2,24	1,24	1,04	
Anak Wanita			4,39	3,71	3,48	2,92	2,69	1,52	1,07	0,97	0,66	0,51	
Standar Deviasi													
Usia Tulang (bulan)													
Anak Lelaki	9,3	10,1	10,8	11,0	11,4	10,5	10,4	11,1	12,0	14,2	15,1	15,4	
Anak Wanita	9,0	8,3	8,8	9,3	10,8	12,3	14,0	14,6	12,6	11,2			

*Usia tulang dalam rentang 1 tahun dari usia kronologis

Namun perlu digaris-bawahi bahwa estimasi tinggi akhir paling akurat digunakan pada anak-anak yang sehat; pada yang sakit, prediksi ini kurang dapat diandalkan^{2,6,9}.

TEKNIK PENILAIAN USIA TULANG

Pada dasarnya, penilaian tingkat maturitas tulang tergantung pada dua hal: **pertumbuhan daerah yang mengalami osifikasi**, dan **deposisi kalsium** di daerah tersebut^{2,7,9}. Walaupun kedua sifat ini mungkin tidak sejalan satu sama lain, dan juga tidak selalu muncul secara bersamaan, tetapi mengikuti pola dan jadwal waktu yang cukup jelas, dari bayi hingga dewasa^{2,5,7,9}. Melalui radiografi, proses ini sangat bermanfaat untuk prakiraan pertumbuhan dan maturasi normal atau abnormal^{2,5,7,9,16}.

Atlas usia tulang Greulich & Pyle didasari atas asumsi bahwa, pada anak-anak yang sehat, mempunyai maturasi tulang mengikuti pola yang seragam, identik, dan tetap^{7,9}. Namun demikian terdapat variasi luas dari yang normal dalam pola pengerasan tulang tangan dan pergelangannya; variasi ini ditentukan secara genetik^{7,9}.

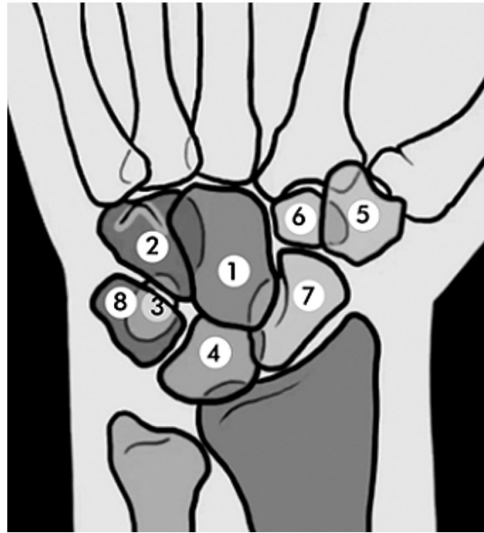
Greulich & Pyle tidak secara formal merekomendasikan teknik spesifik untuk penggunaan atlas mereka. Sebaliknya, mereka menyarankan agar pengguna atlas mengembangkan metode mereka sendiri tergantung pada preferensi mereka². Pada umumnya, ketika ada perbedaan penilaian maturitas antara tulang karpal dan falang distal, penilaian harus lebih dipertimbangkan lebih ke falang distal karena mereka cenderung berkorelasi lebih baik dengan potensi pertumbuhan^{2,7,9}.

Untuk usia kronologis yang sama tingkat maturitas skeletal normal antara pria dan wanita tidaklah sama, dan terdapat variabilitas etnis^{2,7,16}. Referensi usia tulang juga tidak berlaku untuk anak-anak dengan displasia tulang, kelainan endokrin atau berbagai penyebab lain dari keterlambatan pertumbuhan².

Indikator Maturitas Tulang pada Anak dan Remaja

Pada sebagian besar **anak sehat**, terdapat urutan maturasi tulang karpal, meta karpal, dan falang yang **baku** dan **konstan** yang dapat digunakan sebagai pedoman analisis usia tulang untuk kedua jenis kelamin (Gambar 3.3)^{1,2,7}.

Secara garis besar **pusat osifikasi pertama** yang muncul dalam radiografi tangan dan pergelangannya adalah tulang **kapitatum**, dan yang terakhir adalah tulang **sesamoid** dari adduktor pollicis pada ibu jari^{1,7,9}. **Pusat epifisis pertama** yang muncul adalah **radius distal**, diikuti **falang proksimal, metakarpal, falang tengah, falang distal, dan terakhir ulna**^{1,7,9}. Ada dua pengecualian utama untuk urutan di atas: epifisis falang distal ibu jari biasanya muncul pada saat yang sama dengan epifisis metakarpal, dan epifisis falang tengah jari kelima sering kali merupakan yang terakhir mengalami osifikasi^{1,7}.



Gambar 3.3. Urutan osifikasi secara radiografi tulang-tulang tangan dan telapak tangan: kapitatum (1), hamatum (2), triquetrum (3), lunatum (4), trapezium (5), trapezoid (6), navikular atau skafoid (7) dan pisiform (8). Osifikasi epifisis distal radius tampak sebelum triquetrum, dan ulna sebelum pisiformis⁷.

Nilai prediktif dari pusat osifikasi berbeda dan berubah selama masa pertumbuhan, namun secara praktis terdapat pusat osifikasi spesifik pada setiap tahap perkembangan / kelompok usia yang dapat digunakan sebagai prediktor, sebagai berikut^{1,7}:

1. **Masa bayi (*Infancy*)** - tulang karpal dan epifisis radius.
2. **Masa batita (*Toddlers*)** - sejumlah epifisis terlihat di tulang panjang tangan.
3. **Masa prapubertas** - ukuran epifisis falang.
4. **Masa awal - tengah pubertas** - ukuran epifisis falang.
5. **Masa akhir pubertas** - derajat fusi epifisis.
6. **Masa paska pubertas** - derajat fusi epifisis radius dan ulna.

1. Masa Bayi (*Infancy*)⁷

- ❑ Wanita: Lahir hingga usia 10 bulan.
- ❑ Pria: Lahir hingga usia 14 bulan.

Semua tulang karpal dan semua epifisis di falang, metakarpal, jari-jari, dan ulna belum mengalami osifikasi pada bayi baru lahir yang lahir cukup bulan². Pusat osifikasi **kapitatum** dan **hamatum** menjadi jelas pada usia sekitar 3 bulan dan menetap menjadi satu-satunya fitur yang dapat diamati selama masa enam bulan ke depan.



Gambar 3.4. Selama masa bayi, usia tulang terutama didasarkan pada ada atau tidak adanya **osifikasi kapitatum, hamatum** dan **epifisis distal radius**. Kapitatum biasanya muncul sedikit lebih awal dari hamatum, dan memiliki pusat osifikasi yang lebih besar dan bentuk bundar. Epifisis radius distal muncul kemudian⁷.

Pada usia sekitar 10 bulan untuk anak perempuan, dan sekitar 1 tahun 3 bulan untuk anak laki-laki, pusat osifikasi kecil dalam **epifisis distal radius** muncul^{1,7,9}. Karena kurangnya pusat-pusat osifikasi, penilaian kematangan tulang menggunakan radiografi tangan dan pergelangannya selama masa bayi menjadi cukup sulit⁷.

2. Masa Batita (*Toddler*)⁷

- ❑ Wanita: Usia 10 bulan hingga 2 tahun.
- ❑ Pria: Usia 14 bulan hingga 3 tahun.

Pusat osifikasi epifisis seluruh falang dan metakarpal menjadi dapat dikenali pada fase ini, biasanya dimulai di jari tengah, dan yang terakhir adalah jari kelima^{7,9}.

Penentuan usia tulang terutama didasarkan pada penilaian jumlah pusat osifikasi epifisis yang dapat diidentifikasi, yang umumnya muncul dalam pola karakteristik yang teratur, sebagai berikut: 1). Epifisis falang proksimal; 2). Epifisis metakarpal; 3). Epifisis falang medial; 4). Epifisis falang distal⁷.

Dua pengecualian umum untuk aturan di atas adalah:

- a. Tampilan awal pusat osifikasi falang distal ibu jari, yang biasanya dikenali pada 1 tahun 3 bulan pada pria, dan 1 tahun 6 bulan pada wanita;
- b. Keterlambatan kemunculan pusat osifikasi falang tengah jari kelima, merupakan epifisis falang terakhir yang muncul⁷.



Gambar 3.5. Pada masa batita, usia tulang terutama didasarkan pada jumlah pusat osifikasi epifisis yang dapat dikenali di falang dan metakarpal⁷.

Jumlah dan derajat maturitas tulang karpal di pergelangan tangan merupakan indikator yang kurang bermanfaat pada tahap ini, karena hanya tiga atau empat (kapitatum, hamatum dan lunatum, dan kadang, trapesoid) dapat dikenali^{7,9,15}.

3. Masa Prapubertas⁷

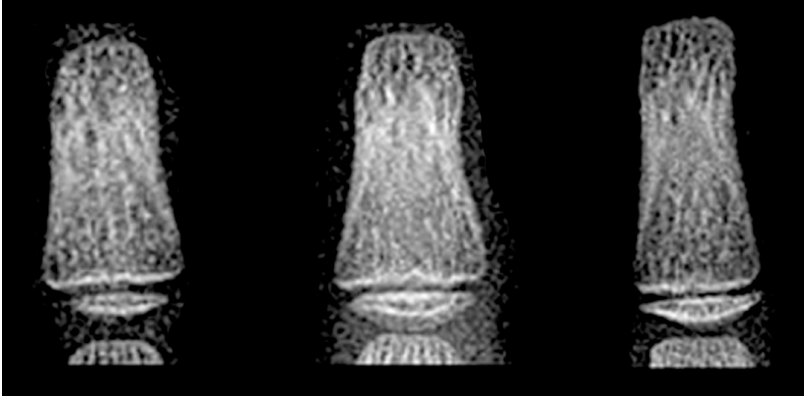
- Wanita: Usia 2 hingga 7 tahun.
- Pria: Usia 3 hingga 9 tahun.

Penilaian maturitas tulang pada anak prapubertas utamanya berdasar ukuran epifisis falang yang berbatasan dengan metafisis. Selama periode ini, pusat osifikasi epifisis

bertambah lebar dan menebal, dan akhirnya menjadi selebar diameter transversal metafisis^{2,7}.



Gambar 3.6. Penilaian usia tulang masa prapubertas terutama didasarkan pada tingkat perbedaan lebar antara epifisis yang lebih kecil dan metafisis yang lebih besar pada falang distal dan tengah⁷.



Gambar 3.7. Dari kiri ke kanan: Pertumbuhan progresif dari lebar epifisis, menjadi selebar metafisis⁷.

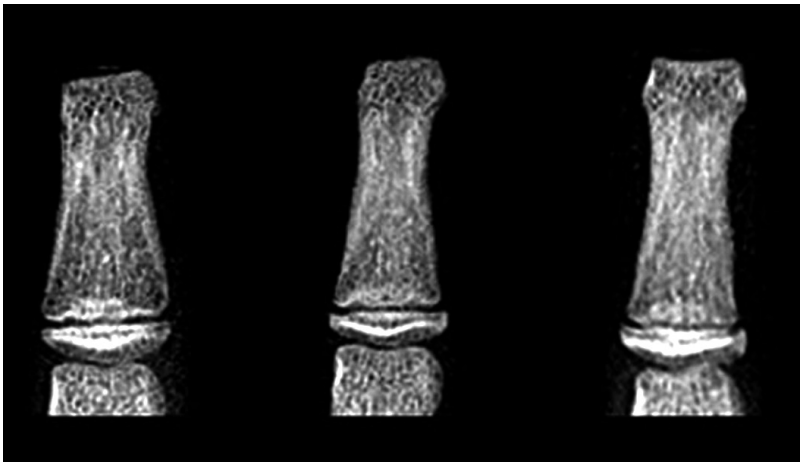
Pembobotan lebih ditekankan pada ukuran epifisis di falang distal daripada falang tengah, dan bahkan daripada falang proksimal. Namun, karena perkembangan falang distal tampak serupa pada beberapa usia yang berbeda, terkadang penilaian juga didasarkan pada tingkat maturitas untuk epifisis falang tengah^{1,7,16}. Apa bila masih ada keraguan, perkembangan falang proksimal dapat dimasukkan dalam pertimbangan penilaian⁷.

Epifisis ulna dan semua tulang karpal (kecuali pisiformis), biasanya menjadi dikenali sebelum pubertas. Namun, pusat osifikasi ini, seperti pusat metakarpal, adalah indikator usia tulang yang kurang dapat diandalkan pada fase ini⁷.

4. **Masa Awal dan Pertengahan Pubertas⁷.**

- Wanita: Usia 7 tahun hingga 13 tahun.
- Pria: Usia 9 tahun hingga 14 tahun.

Seperti pada anak prapubertas, penilaian maturitas tulang pada awal dan pertengahan pubertas juga didasarkan pada ukuran epifisis di falang distal (pertama) dan falang tengah (kedua)^{2,7,9}. Epifisis pada tahap ini terus tumbuh dan lebarnya menjadi lebih besar dari metafisis. Setelah itu, kontur epifisis mulai tumpang tindih, atau menutupi metafisis^{2,7,9}. Efek penutupan (*capping*) ini digambarkan dalam radiografi dua dimensi sebagai hasil pertumbuhan tulang kecil, seperti tanduk kecil, di kedua sisi epifisis⁷.



Gambar 3.8. Pertumbuhan progresif epifisis selama tahap perkembangan ini, menjadi lebih besar dari metafisis. Perhatikan khusus juga diberikan pada bentuk epifisis sebelum fusi, tumpang tindih dengan metafisis, menggambarkan struktur kecil seperti tanduk di kedua ujung epifisis (gambar paling kanan)⁷.

Pisiformis dan sesamoid dalam tendon abductor pollicis, sebelah medial ke kepala metacarpal pertama, menjadi dapat dikenali selama pubertas^{2,7}. Namun, pusat-

pusat ini, sebagaimana pusat-pusat karpal dan metakarpal lainnya, kurang dapat diandalkan sebagai indikator usia tulang pada tahap perkembangan ini⁷.



Gambar 3.9. Selama masa awal dan pertengahan pubertas ini, penilaian didasarkan terutama pada falang distal dan tengah⁷.

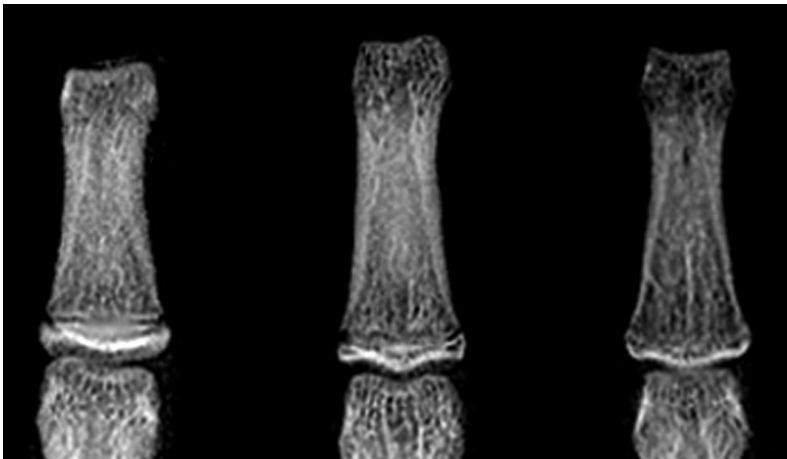
5. Masa Pubertas Akhir⁷.

- Wanita: Usia 13 hingga 15 tahun.
- Pria: Usia 14 hingga 16 tahun.

Penilaian maturitas skeletal pada tahapan ini terutama didasarkan pada derajat fusi falang distal. Fusi epifisis dengan metafisis pada tulang panjang tangan cenderung

terjadi dalam pola karakteristik yang teratur, sebagai berikut: 1) Fusi falang distal; 2) Fusi metakarpal; 3) Fusi falang proksimal; dan 4) Fusi falang tengah^{2,7}.

Karena morfologinya, fusi epifisis metacarpal sulit didiskripsikan secara radiografis, maka lebih mudah untuk melihat perubahan fusi di falang.^{2,7} Karena semua tulang karpal sekarang telah mencapai bentuk dewasa awal, mereka kurang bernilai untuk penentuan usia tulang⁷.



Gambar 3.10. Dari kiri ke kanan, tentang tingkat progresif fusi epifisis ke metafisis, yang biasanya dimulai dari tengah fisis⁷.

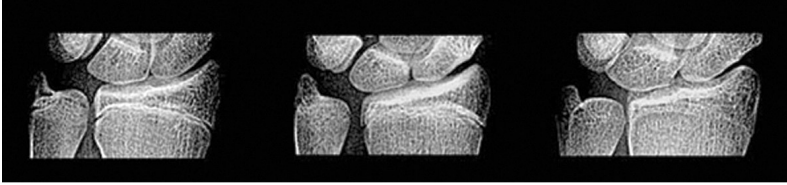


Gambar 3.11. Pada tahap akhir pubertas, penilaian usia tulang lebih didasarkan pada utamanya tingkat fusi epifisis falang distal, kemudian pada tingkat fusi falang tengah⁷.

6. Masa Paska Pubertas⁷.

- Wanita: Usia 15 hingga 17 tahun.
- Pria: Usia 17 hingga 19 tahun.

Pada masa paska pubertas ini, seluruh karpal, metakarpal, dan falang telah berkembang sepenuhnya; terjadi penutupan fisis, dan penilaian maturitas tulang didasarkan pada derajat fusi epifisis radius dan ulna^{2,7}.



Gambar 3.12. Dari kiri ke kanan, derajat fusi progresif ulna dan epifisis radial, biasanya dimulai di pusat fisis⁷.



Gambar 3.13. Pada masa paska pubertas, penilaian maturitas tulang didasarkan pada fusi epifisis ulna, kemudian radius⁷.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sanctis V, Maio S, Soliman A, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in Pediatric Endocrinology: Skeletal Age Assessment and Beyond. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:S63–71.
2. Gaskin CM, Kahn SL, J. Christopher Bertozzi, Bunch PM. *Skeletal Development of The Hand & Wrist, A Radiographic Atlas & Digital Bone Age Companion.* Oxford University Press. New York; 2011. 1–11 p.
3. Tarim Ö. Height predictions by Bayley-Pinneau Method May Misguide Pediatric Endocrinologists. *Turk J Pediatr.* 2013;55:485–92.
4. Creo AL, Schwenk WF. Bone Age: A Handy Tool for Pediatric Providers. *Pediatrics.* 2017;140:e20171486.
5. Bunch PM, Altes TA, McIlhenny J, Patrie J, Gaskin CM. Skeletal Development of The Hand and Wrist: Digital Bone Age Companion—A Suitable Alternative to The Greulich and Pyle Atlas for Bone Age Assessment? *Skeletal Radiol.* 2017;46:785–93.
6. Bayley N, Pinneau SR. Tables for Predicting Adult Height from Skeletal Age: Revised for Use with The Greulich-Pyle Hand Standards. *J Pediatr.* 1952;40:423–41.
7. Vicente Gilsanz, Osman Ratib. Hand Bone Age A Digital Atlas of Skeletal Maturity [Internet]. Vicente Gilsanz, Osman Ratib, editors. New York: Springer; 2005. 2–17 p. Available from: http://www.chospab.es/biblioteca/DOCUMENTOS/Atlas_of_Hand_Bone_Age.pdf
8. Alex M Barnacle, Adam WM Mitchell. The Limbs. In: Butler P, Mitchell AW m, Ellis H, editors. *Applied Radiological Anatomy for Medical Students.* 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 113–28.

9. Cuttler L, Misra M, Koontz M. Somatic Growth and Maturation. In: Jameson JL, Groot LJ De, David M. de Kretser, Linda C. Giudice, Grossman AB, Melmed S, et al., editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Seventh. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 382-417.e12.
10. Lesley Robson, Court DS. Bone, Muscle, Skin and Connective Tissue. In: Jeannette Naish, Court DS, editors. *Medical Sciences [Internet]*. Third Edit. Edinburgh: Elsevier Ltd; 2019. p. 393–439. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7337-3.00009-2>
11. Emons J, Chagin AS, Sävendahl L, Karperien M, Wit JM. Mechanisms of Growth Plate Maturation and Epiphyseal Fusion. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:383–91.
12. A M Parfitt. Misconceptions (1): Epiphyseal Fusion Causes Cessation of Growth. *Bone*. 2002;30:337–9.
13. Patil RC, Magi A, Mugadlimath A, Hiremath R. Age Estimation Based on Appearance of Pisiform Bone : A Radiographic Study from North-Karnataka. *Indian J Forensic Community Med*. 2016;3:240–4.
14. Choi JA, Kim YC, Min SJ, Khil EK. A sSmple Method for Bone Age Assessment: The Capitoamate Planimetry. *Eur Radiol*. 2018;28:2299–307.
15. Garn SM, Rohmann CG. Variability in The Order of Ossification of The Bony Centers of The Hand and Wrist. *Am J Phys Anthropol*. 1960;18:219–30.
16. Cameron ND, Martin DD. Assessment of Maturation: Bone Age and Pubertal Assessment. In: Francis H. Glorieux, John M. Pettifor, Juppner H, editors. *Pediatric Bone*. Second. London: Elsevier; 2012. p. 343–59.
17. Satoh M. Bone age: Assessment Methods and Clinical Applications. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24:143–52.

LAMPIRAN

TIPS PRAKTIS

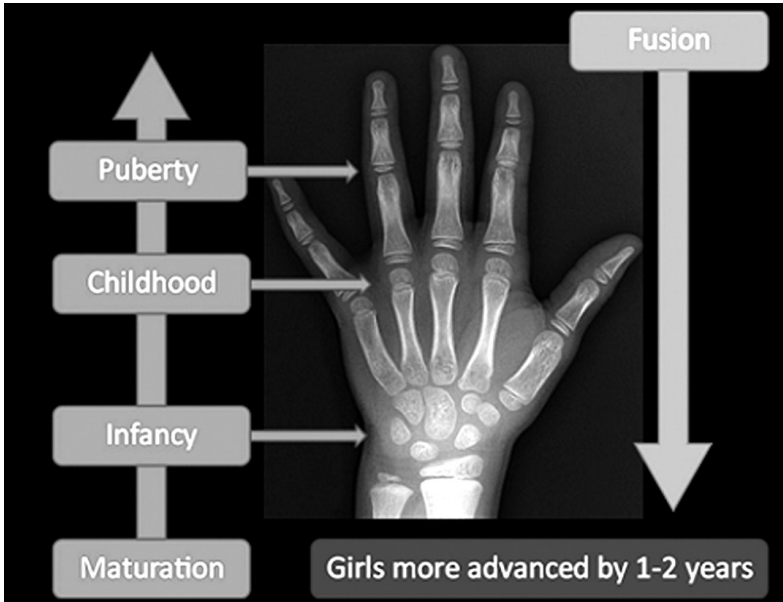
Pengertian Dasar^{2,9}:

- **Usia tulang (*bone age - BA*):** Usia sesuai rerata maturitas tulang.
- **Usia kronologis (*chronological age - CA*):** Usia sesuai kalender.
- **Usia kronologis yang disesuaikan (*adjusted chronological age - ACA*):** Usia kronologis setelah ditambah atau dikurangi **faktor modifier** (sebagai kompensasi perbedaan antara usia kronologis populasi dan rerata usia tulang dari populasi uji, digunakan untuk menentukan standar deviasi, seperti yang digambarkan dalam tabel data **Brush** dan **Stuart**).
- **Usia tinggi (*height age*):** Usia sesuai rerata tinggi badan.
- **Usia berat (*weight age*):** Usia sesuai rerata berat badan.

Penilaian Usia Tulang^{1,2,9}:

- Gunakan standar referensi yang paling sesuai jenis kelamin pasien. Konvensi permintaan radiografi yang digunakan adalah tangan kiri dengan proyeksi PA (posterior anterior).
- Mulailah dengan mencari standar referensi yang paling mendekati usia kronologis pasien. Standar referensi yang lebih tua dan lebih muda kemudian harus diperiksa sampai standar dipilih yang paling akurat mendekati radiografi pasien.

- Tentukan **usia kronologis** pasien, ada dua alternatif:
 1. Menghitung aktual usia kronologis secara manual: **CA = tanggal pemeriksaan - tanggal lahir.**
 2. Menggunakan usia **kronologis yang disesuaikan** (*adjusted chronological age - ACA*): **ACA = usia kronologis + faktor modifier** (bisa positif atau negatif - lihat **tabel Brush** atau **Stuart**).
- Tentukan **standar deviasi (SD)** berdasarkan usia kronologis (menggunakan **tabel Brush** atau **Stuart**).
- Penilaian tingkat **maturitas**: Dimulai dari karpal ke arah falang.
- Penilaian **fusi**: Dimulai dari falang ke arah karpal (ulna kemudian radius).
- **Usia tulang wanita mendahului pria.**



Gambar 3.14. Prinsip penilaian usia tulang meliputi meliputi 2 hal penting: 1). Menilai **maturitas tulang** dengan memperhatikan **pusat osifikasi** dan **morfologinya** mulai dari karpal ke arah falang distal (Fokus penilaian sesuai tahap perkembangan); 2). Menilai **fusi epifisis** ke metafisis mengikuti arah dari falang distal distal ke karpal (ulna dan radius)^{1,2,7,9}.

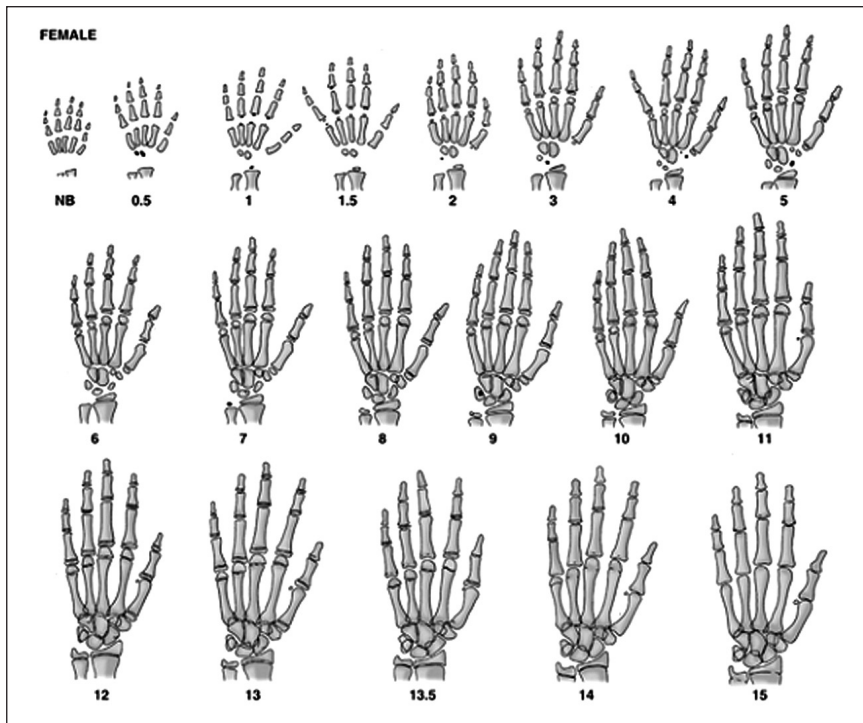
- Jika satu standar referensi lebih mirip mendekati falang pasien, sedangkan standar lain lebih mirip mendekati tulang karpal, maka standar falang yang harus lebih dijadikan pertimbangan.
- Bila hasil penilaian usia tulang di antara dua standar referensi, disarankan untuk menetapkan usia taksiran pertengahan antara kedua standar tersebut. Sebagai contoh, untuk pasien dengan perkembangan usia tulang sekitar 8 atau 9 tahun menurut standar referensi, dapat digunakan usia taksiran 8 tahun 6 bulan.

- Tafsiran (interpretasi) hasil analisis:
 1. Usia tulang normal: $CA - (2 \times SD) < \text{Estimasi BA} < CA + (2 \times SD)$.
 2. Usia tulang terlambat: $\text{Estimasi BA} < CA - (2 \times SD)$.
 3. Usia tulang maju: $\text{Estimasi BA} > CA + (2 \times SD)$.

Bila menggunakan usia kronologis yang disesuaikan, maka **CA** dapat digantikan dengan **ACA** sebagaimana disebutkan di atas.

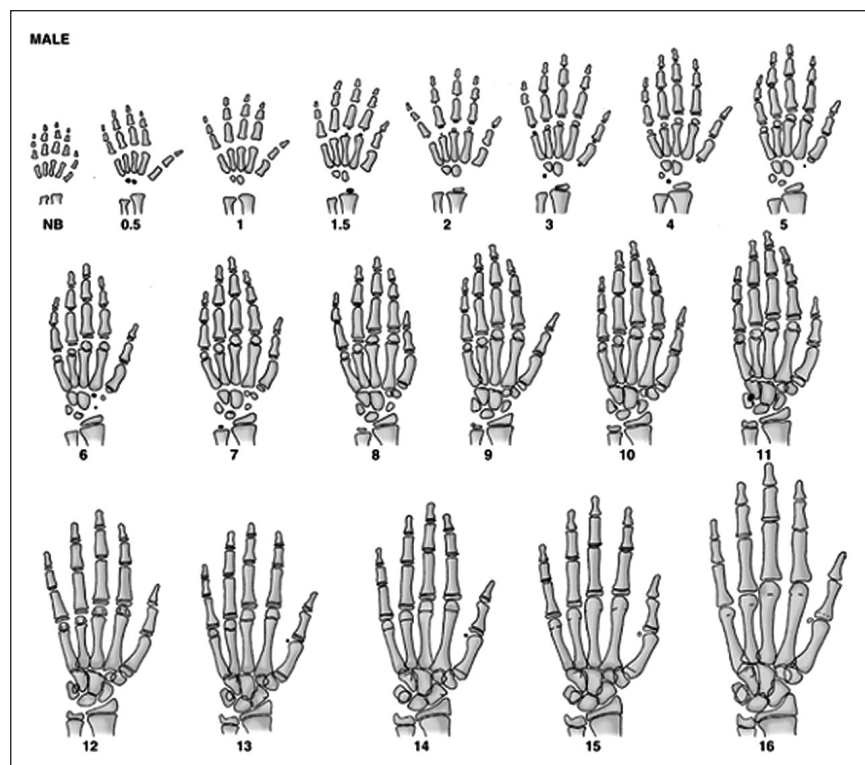
- Tidak ada rekomendasi khusus untuk menggunakan standar teknik tertentu dalam menilai usia tulang menggunakan atlas **Greulich** dan **Pyle**, namun dianjurkan untuk menggunakan satu metode yang konsisten.

Standar Maturasi Tulang Wanita



Gambar 3.15. Perkembangan osifikasi tangan dan pergelangannya pada anak wanita, menurut standar **Gruelich & Pyle**, menurut **cara Wilkins**. **Pusat osifikasi baru: warna hitam**. **Garis tunggal** antara epifisis dan *shaft* menunjukkan fusi. Garis kontur ganda adalah proyeksi tulang, tidak diilustrasikan setelah penampilannya telah matang⁹.

Standar Maturasi Tulang Pria



Gambar 3.16. Perkembangan osifikasi tangan dan pergelangannya pada anak Lelaki, menurut **standar Grulich & Pyle**, menurut **cara Wilkins**. **Pusat osifikasi baru: warna hitam**. **Garis tunggal** antara epifisis dan *shaft* menunjukkan fusi. Garis kontur ganda adalah proyeksi tulang, tidak diilustrasikan setelah penampilannya telah matang⁹.

Data Brush – Anak Lelaki

Tabel 3.3. Variabilitas usia tulang anak lelaki – Penelitian Brush Foundation.

Usia Kronologis	Jumlah Radiografi Tangan	Rata-rata Usia Skeletal (bulan)	Pengaturan Optimal sesuai Usia Kronologis (bulan)	Standar Deviasi Usia Skeletal (bulan)
3 bulan	121	3.01	0.01	0.69
6 bulan	129	6.09	0.09	1.13
9 bulan	137	9.56	0.56	1.43
12 bulan	130	12.74	0.74	1.97
18 bulan	106	19.36	1.36	3.52
2 tahun	105	25.97	1.97	3.92
2.5 tahun	107	32.40	2.40	4.52
3 tahun	127	38.21	2.21	5.08
3.5 tahun	138	43.89	1.89	5.40
4 tahun	170	49.04	1.04	6.66
4.5 tahun	176	56.00	2.00	8.36
5 tahun	191	62.43	2.43	8.79
6 tahun	186	75.46	3.46	9.17
7 tahun	182	88.20	4.20	8.91
8 tahun	168	101.38	5.38	9.10
9 tahun	160	113.90	5.90	9.00
10 tahun	177	125.68	5.68	9.79
11 tahun	154	137.32	5.32	10.09
12 tahun	165	148.82	4.82	10.38
13 tahun	175	158.39	2.39	10.44
14 tahun	163	170.02	2.02	10.72
15 tahun	124	182.72	2.72	11.32
16 tahun	99	195.32	3.32	12.86
17 tahun	68	206.21	2.21	13.05

Dimodifikasi dari: Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press and London, UK: Oxford University Press, 1959.

Data Brush – Anak Perempuan

Tabel 3.4. Variabilitas usia tulang anak perempuan – Penelitian Brush Foundation.

Usia Kronologis	Jumlah Radiografi Tangan	Rata-rata Usia Skeletal (bulan)	Pengaturan Optimal sesuai Usia Kronologis (bulan)	Standar Deviasi Usia Skeletal (bulan)
3 bulan	108	3.02	0.02	0.72
6 bulan	121	6.04	0.04	1.16
9 bulan	122	9.05	0.05	1.36
12 bulan	117	12.04	0.04	1.77
18 bulan	93	18.22	0.22	3.49
2 tahun	101	24.16	0.16	4.64
2.5 tahun	98	30.96	0.96	5.37
3 tahun	133	36.63	0.63	5.97
3.5 tahun	131	43.50	1.5	7.48
4 tahun	154	50.14	2.14	8.98
4.5 tahun	152	60.06	6.06	10.73
5 tahun	167	66.21	6.21	11.65
6 tahun	191	78.50	6.5	10.23
7 tahun	200	89.30	5.3	9.64
8 tahun	201	100.66	4.66	10.23
9 tahun	195	113.86	5.86	10.74
10 tahun	206	125.66	5.66	11.73
11 tahun	203	137.87	5.87	11.94
12 tahun	198	149.62	5.62	10.24
13 tahun	179	162.28	6.28	10.67
14 tahun	170	174.25	6.25	11.30
15 tahun	117	183.62	3.62	9.23
16 tahun	64	189.44	2.56	7.31

Dimodifikasi dari: Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press and London, UK: Oxford University Press, 1959.

Data Stuart – Anak Lelaki

Tabel 3.5. Variabilitas usia tulang anak lelaki – Penelitian Stuart.

Usia Kronologis	Jumlah Radiografi Tangan	Rata-rata Usia Skeletal (bulan)	Pengaturan Optimal sesuai Usia Kronologis (bulan)	Standar Deviasi Usia Skeletal (bulan)
12 bulan	66	12.7	0.7	2.1
18 bulan	67	17.5	-0.5	2.7
2 tahun	67	22.6	-1.4	4.0
2.5 tahun	67	28.1	-1.9	5.4
3 tahun	67	33.8	-2.2	6.0
3.5 tahun	67	39.5	-2.5	6.6
4 tahun	65	44.8	-3.2	7.0
4.5 tahun	64	50.3	-3.7	7.8
5 tahun	64	56.2	-3.8	8.4
5.5 tahun	64	62.4	-3.6	9.1
6 tahun	66	68.4	-3.6	9.3
7 tahun	66	80.6	-3.4	10.1
8 tahun	63	92.5	-3.5	10.8
9 tahun	63	104.9	-3.1	11.0
10 tahun	63	118.0	-2	11.4
11 tahun	65	132.1	0.1	10.5
12 tahun	64	144.5	0.5	10.4
13 tahun	66	156.4	0.4	11.1
14 tahun	65	168.5	0.5	12.0
15 tahun	65	180.7	0.7	14.2
16 tahun	65	193.0	1	15.1
17 tahun	60	206.0	2	15.4

Dimodifikasi dari: Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press and London, UK: Oxford University Press, 1959.

Data Stuart – Perempuan

Tabel 3.6. Variabilitas usia tulang anak perempuan – Penelitian Stuart.

Usia Kronologis	Jumlah Radiografi Tangan	Rata-rata Usia Skeletal (bulan)	Pengaturan Optimal sesuai Usia Kronologis (bulan)	Standar Deviasi Usia Skeletal (bulan)
12 bulan	65	12.7	0.7	2.7
18 bulan	66	18.4	0.4	3.4
2 tahun	66	23.7	-0.3	4.0
2.5 tahun	65	29.0	-1	4.8
3 tahun	66	34.5	-1.5	5.6
3.5 tahun	66	40.6	-1.4	6.5
4 tahun	67	46.4	-1.6	7.2
4.5 tahun	67	52.3	-1.7	8.0
5 tahun	67	58.1	-1.9	8.6
5.5 tahun	67	63.9	-2.1	8.9
6 tahun	67	70.4	-1.6	9.0
7 tahun	67	82.0	-2	8.3
8 tahun	67	94.0	-2	8.8
9 tahun	67	105.9	-2.1	9.3
10 tahun	66	119.0	-1	10.8
11 tahun	66	132.9	0.9	12.3
12 tahun	66	147.2	3.2	14.0
13 tahun	66	160.3	4.3	14.6
14 tahun	63	172.4	4.4	12.6
15 tahun	61	184.3	4.3	11.2

Dimodifikasi dari: Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press and London, UK: Oxford University Press, 1959.