



Bunga Rampai

# DETEKSI DINI KELAINAN GENETIK

Zakiyatul Faizah (Ed.)  
Agustinus  
William  
Nur Rochmah  
Muhammad Faizi  
Yuni Hisbiyah  
Puguh Setyo Nugroho

**BUNGA RAMPAI**  
**Deteksi Dini Kelainan Genetik**

## UNDANG-UNDANG NOMOR 28 TAHUN 2014 PASAL 113 TENTANG HAK CIPTA

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).



**RUMAH SAKIT**  
**UNIVERSITAS AIRLANGGA**

# BUNGA RAMPAI

## Deteksi Dini Kelainan Genetik

### **Penulis**

Zakiyatul Faizah

Agustinus

William

Nur Rochmah

Muhammad Faizi

Yuni Hisbiyah

Puguh Setyo Nugroho

### **Editor**

Zakiyatul Faizah



## **BUNGA RAMPAI**

### **Deteksi Dini Kelainan Genetik**

Penulis: Zakiyatul Faizah, [et al.]

Editor: Zakiyatul Faizah

ISBN

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Editor Naskah (Anas Abadi)

Layout (Akhmad Riyanto)

Cover ( )

AUP (1125/06.22)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

## PRAKATA

**P**uji Syukur ke Hadirat Allah *Subhanalaahu Wa Ta'ala* atas limpahan hidayah dan rizki-Nya sehingga Buku Bunga Rampai Deteksi Dini Kelainan Genetik dapat terselesaikan. Buku ini terdiri atas 4 bab yang akan membahas tentang dasar-dasar kelainan genetik, serta beberapa kasus kelainan genetik pada bidang andrologi yaitu *Differences of Sex Development*, kelainan genetik pada bidang kesehatan anak yaitu hipotiroid kongenital dan kelainan genetik pada bidang THT yaitu tuli kongenital.

Pemahaman yang cukup sangat diperlukan untuk dapat mengenali dan melakukan deteksi dini kelainan genetik, terutama pada kasus-kasus yang sering ditemui di masyarakat. Kelainan ini cukup jarang terjadi sehingga perlu selalu dilakukan penyegaran untuk membantu mengingat ciri dan gejala kelainan genetik. Deteksi dini dengan peralatan yang sederhana dan cara yang mudah perlu segera dilakukan jika ditemui kecurigaan adanya kelainan genetik, sebelum dilakukan rujukan ke sarana kesehatan yang lebih memadai agar tidak sampai ada kasus yang terlewat.

Buku ini ditujukan kepada tenaga kesehatan yang berisi informasi tentang kelainan genetik dan cara sederhana melakukan deteksi agar para tenaga kesehatan bisa melakukan deteksi sedini mungkin dan bisa melakukan tindakan yang tepat terhadap penderita kelainan genetik. Kelainan genetik ini cukup jarang, tetapi penderita akan mengalami kelainan ini seumur hidupnya. Oleh karena itu, deteksi dini sangat diperlukan agar dapat meningkatkan kualitas hidup penderitanya.

Ucapan terima kasih kami haturkan kepada Dr. dr. Muhammad Faizi, Sp.A(K), Dr. dr. Nur Rochmah, Sp.A(K), dr. Puguh Setyo Nugroho, Sp.THT-KL, dr. William serta dr. Yuni Hisbiyah, Sp.A yang telah menjadi kontributor dalam penulisan buku ini.

Kami menyadari buku ini masih jauh dari sempurna. Kritik, saran, serta masukan yang membangun sangat kami harapkan untuk membuat buku ini menjadi lebih baik. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat untuk semua pihak.

Surabaya, November 2021

Penulis

# DAFTAR ISI

Prakata.....	v
Daftar Gambar .....	ix
Daftar Singkatan, Istilah, dan Arti Lambang.....	xi

<b>PROLOG .....</b>	<b>1</b>
---------------------	----------

## **BAB 1**

<b>DASAR-DASAR KELAINAN GENETIK .....</b>	<b>3</b>
1.1 Pendahuluan.....	3
1.2 DNA dan Kromosom Sebagai Unsur Pembawa Sifat .....	3
1.3 Kelainan Genetik.....	6
1.4 Ringkasan.....	16
Daftar Pustaka.....	16

## **BAB 2**

<b>MEMAHAMI PEMERIKSAAN GENITALIA DAN KELAINANNYA.....</b>	<b>21</b>
2.1 Pendahuluan.....	21
2.2 Penentuan Jenis Kelamin.....	21
2.3 <i>Differences of Sex Development</i> .....	24
2.4 Pemeriksaan Kelamin .....	26
2.5 Deteksi <i>Differences of Sex Development</i> .....	30
2.6 Tata Laksana di Layanan Primer.....	34
2.7 Pemeriksaan Kromatin Seks Sederhana .....	35
2.8 Ringkasan.....	38
Daftar Pustaka.....	38



## **BAB 3**

### **SKRINING HIPOTIROID KONGENITAL SEBAGAI STRATEGI PENCEGAHAN GANGGUAN DISABILITAS INTELEKTUAL PADA**

<b>ANAK.....</b>	<b>43</b>
3.1 Pendahuluan.....	43
3.2 Aksis Hipotalamus-Hipofisis-Tiroid.....	43
3.3 Hipotiroid Kongenital Primer.....	44
3.4 Proses Skrining.....	48
3.5 Ringkasan.....	58
Daftar Pustaka.....	58

## **BAB 4**

### **DETEKSI DINI TULI GENETIK ..... 59**

4.1 Pendahuluan.....	59
4.2 Definisi.....	59
4.3 Epidemiologi.....	60
4.4 Etiologi.....	61
4.5 Diagnosis.....	63
4.6 Pencegahan Gangguan Pendengaran.....	71
4.7 Penatalaksanaan.....	71
4.8 Prognosis.....	72
4.9 Ringkasan.....	72
Daftar Pustaka.....	72
Epilog.....	77

# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.1</b>	Diagram urutan dari DNA hingga membentuk kromosom	4
<b>Gambar 1.2</b>	Enam Tahap Fertilisasi.....	6
<b>Gambar 1.3</b>	Macam-macam kelainan kromosom: kelainan jumlah, struktur, dan perbedaan <i>cell lines</i> .....	7
<b>Gambar 1.4</b>	Kariogram Sindrom Down.....	9
<b>Gambar 1.5</b>	Klinis Sindrom Down .....	9
<b>Gambar 1.6</b>	Kelainan internal dan eksternal pada Sindrom Turner .....	10
<b>Gambar 1.7</b>	Kariogram Sindrom Turner .....	10
<b>Gambar 1.8</b>	Kariogram Sindrom Klinefelter .....	11
<b>Gambar 1.9</b>	Pola penurunan autosomal dominan, salah satu orang tua membawa kelainan, kemungkinan anaknya menderita kelainan adalah 50% .....	12
<b>Gambar 1.10</b>	Pola penurunan autosomal resesif, kedua orang tua yang karier akan memberikan kemungkinan anaknya menderita sebesar 25% .....	13
<b>Gambar 1.11</b>	Pola penurunan sifat <i>X-linked recessive</i> .....	14
<b>Gambar 1.12</b>	<i>Pedigree</i> kelainan <i>X-linked dominant</i> .....	15
<b>Gambar 2.1</b>	Penentuan jenis kelamin saat fertilisasi .....	22
<b>Gambar 2.2</b>	Perkembangan organ kelamin dari kondisi bipotensial menjadi yang sesuai dengan perempuan (kiri) dan laki-laki (kanan).....	23
<b>Gambar 2.3</b>	Gambaran skematis genitalia eksterna laki-laki .....	27
<b>Gambar 2.4</b>	Cara pengukuran panjang penis .....	28
<b>Gambar 2.5</b>	Gambar skematis organ genital eksterna perempuan .....	29
<b>Gambar 2.6</b>	Skala Prader.....	33
<b>Gambar 2.7</b>	<i>External Masculinization Score</i> .....	34
<b>Gambar 2.8</b>	Gambaran kromosom X inaktif pada sel (A) <i>Barr body</i> dan (B) <i>Drum stick</i> .....	36

<b>Gambar 3.1</b>	Manifestasi klinis gejala hipotiroid kongenital: makroglosi, hernia umbilikalisis, kulit kering bersisik, edema skrotum....	45
<b>Gambar 3.2</b>	Algoritma diagnostik hipotiroid kongenital.....	47
<b>Gambar 3.3</b>	Alat dan bahan yang dibutuhkan untuk melakukan skrining hipotiroid kongenital.....	50
<b>Gambar 3.4</b>	Contoh kertas saring yang sudah diselipkan pada kartu informasi yang berisi data demografi bayi dan ditetesi darah pada kedua bulatannya.....	53
<b>Gambar 3.5</b>	Area tempat penusukan untuk melakukan pemeriksaan ....	54
<b>Gambar 3.6</b>	Macam-macam lanset dengan ujung pipih ( <i>blade tip lancet</i> )	55
<b>Gambar 3.7</b>	Cara meneteskan darah pada kertas saring.....	56
<b>Gambar 3.8</b>	Contoh bercak darah yang baik (kiri). Proses pengeringan spesimen pada rak pengeringan (kanan).....	57
<b>Gambar 3.9</b>	Menyusun kertas saring dengan berselang-seling.....	57
<b>Gambar 4.1</b>	Etiologi tuli kongenital.1.....	62
<b>Gambar 4.2</b>	Tuli kongenital karena faktor genetik.....	63
<b>Gambar 4.3</b>	Alur pemeriksaan tuli genetik.....	64
<b>Gambar 4.4</b>	Alur skrining pendengaran bayi baru lahir.....	67
<b>Gambar 4.5</b>	Gambaran audiogram penderita dengan tuli genetik.....	69

# DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN ARTI LAMBANG

## DAFTAR SINGKATAN

SRY	= <i>sex determining region on the Y chromosome</i>
AMH	= <i>anti-mullerian hormone</i>
DHT	= dihidrotestosteron
DSD	= <i>differences of sex development</i>
StAR	= <i>steroidogenic acute regulatory protein</i>
CAIS	= <i>complete androgen insensitivity syndrome</i>
EMS	= <i>external masculinization score</i>
DS	= <i>drum stick</i>

## DAFTAR ISTILAH

XY	= Perempuan
XX	= Laki-laki
XXX	= Sindrom <i>Triple X (Super Female)</i>
45,X	= Sindrom Turner
47,XXY	= Sindrom Klinefelter
48,XXXY	= Variasi Sindrom Klinefelter

## DAFTAR ARTI LAMBANG

&	= dan
%	= persen
>	= lebih besar
cm	= sentimeter
mm	= milimeter
:	= perbandingan



## PROLOG

Kelainan genetik merupakan kelainan yang terjadi pada gen atau kromosom, yaitu unsur pembawa sifat pada makhluk hidup. Kelainan genetik dapat terjadi pada satu gen saja, pada beberapa gen bahkan sampai tingkat kromosom. Kelainan yang bersifat multifaktorial selain melibatkan faktor genetik juga dipengaruhi oleh faktor dari luar, seperti lingkungan dan pola hidup. Kelainan jumlah kromosom yang sering terjadi adalah Sindroma Down, Sindroma Turner dan Sindroma Klinefelter. Kelainan kromosom yang bersifat *monogenic* diturunkan mengikuti pola *Mendellian* sehingga dapat dilihat pola penurunannya.

Kelainan perkembangan organ kelamin merupakan salah satu kasus yang cukup sering terjadi. Genitalia yang tidak jelas dapat menimbulkan kebingungan pada individu yang bersangkutan dan menimbulkan masalah sosial menyangkut status yang bersangkutan. Deteksi dini kelainan ini sangat diperlukan untuk membantu penderita mendapat pemeriksaan dan kejelasan status. Skala *Prader* dan skor maskulinisasi eksternal merupakan alat bantu yang mudah digunakan untuk melakukan deteksi dini kelainan ini. Pemeriksaan laboratorium sederhana dengan melakukan pemeriksaan seks kromatin juga dapat membantu mengenali kelainan ini.

Hipotiroid Kongenital merupakan kelainan pada bidang kesehatan anak yang harus mendapat perhatian. Kelainan ini 95% terjadi tanpa adanya gejala pada bayi baru lahir. Deteksi dini dengan menggunakan peralatan yang sederhana dapat membantu penderita untuk segera mendapat pertolongan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidupnya.

Tuli kongenital adalah salah satu kelainan genetik di bidang THT yang cukup sering terjadi. Kelainan ini harus segera di deteksi dan mendapatkan pertolongan sebelum anak berusia 6 bulan, agar anak dapat mendengar dengan baik. Usia 6 bulan ini anak sudah mulai belajar untuk berbicara.

Kemampuan berbicara diawali dengan kemampuan mendengar, akibatnya jika deteksi kelainan ini terlambat akan menimbulkan juga gangguan berbicara.

# DASAR-DASAR KELAINAN GENETIK

Zakiyatul Faizah

## 1.1 PENDAHULUAN

Kromosom merupakan unsur penanggung jawab penurunan sifat dari orang tua kepada keturunannya. Kromosom tersusun atas sekumpulan gen yang terdiri atas untaian asam deoksiribonukleat (DNA) yang akan menentukan fenotip seseorang. Kromosom mulai diamati sejak pertengahan abad 19 setelah perkembangan teknik pewarnaan sel. DNA baru ditemukan pada tahun 1953 oleh Watson dan Crick. Kelainan genetik merupakan kelainan yang jarang terjadi, setidaknya 2% dari kelahiran mengalami kelainan genetik.<sup>1</sup>

Proses replikasi DNA merupakan mekanisme yang menjawab bagaimana proses penurunan sifat terjadi. Pada saat pembelahan sel, DNA akan mengalami replikasi, rantai ganda DNA akan terpisah dan masing-masing rantai akan menyintesis rantai komplementernya. Pada akhir pembelahan sel akan terbentuk dua rantai DNA yang sama persis dengan rantai yang ada sebelumnya. Rantai DNA yang baru ini, terdiri atas 1 utas rantai lama dan 1 utas rantai baru.<sup>1</sup>

Diperkirakan ada sekitar 20.000–25.000 gen yang terdapat pada inti sel. Distribusi gen ini pada kromosom sangat bervariasi sehingga menghasilkan daerah heterokromatin dan eukromatin. Daerah yang paling banyak mengandung *non koding* DNA dengan densitas tinggi adalah daerah subtelomerik.<sup>1</sup>

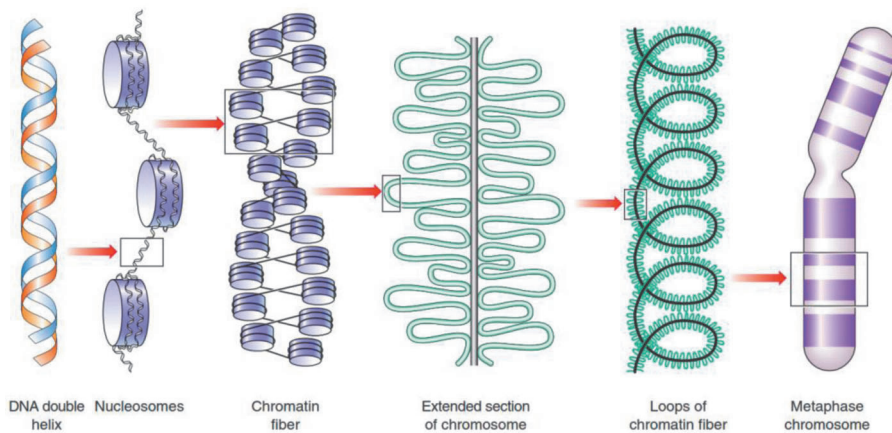
## 1.2 DNA DAN KROMOSOM SEBAGAI UNSUR PEMBAWA SIFAT

DNA adalah kepanjangan dari *deoxyribonucleic acid* yang merupakan rantai panjang polimer nukleotida. DNA merupakan rantai *double helix*. Setiap



nukleotida terdiri atas basa nitrogen, gula, dan fosfat. Basa nitrogen terdiri atas purin (adenin dan guanin) dan pirimidin (sitosin, timin, dan urasil). Serangkaian urutan DNA akan membentuk gen yang nantinya akan menghasilkan protein tertentu. Gen terdiri atas bagian yang disebut ekson dan intron.<sup>1</sup>

DNA dikemas dalam beberapa tahap untuk menjadi kromosom. DNA dikemas melingkar pada protein histon untuk membentuk nukleosom. Nukleosom digulung untuk membentuk benang-benang kromatin yang membentuk *loop* panjang pada rangka protein asam nonhiston, yang selanjutnya membentuk kumparan ketat sehingga terbentuk kromosom. Manusia memiliki 23 pasang kromosom (46 buah), terdiri atas 22 pasang autosom dan 1 pasang kromosom seks. Pada saat fertilisasi, masing-masing gamet akan membawa sifat dari ayah dan ibu untuk selanjutnya bergabung membentuk embrio.<sup>2</sup>

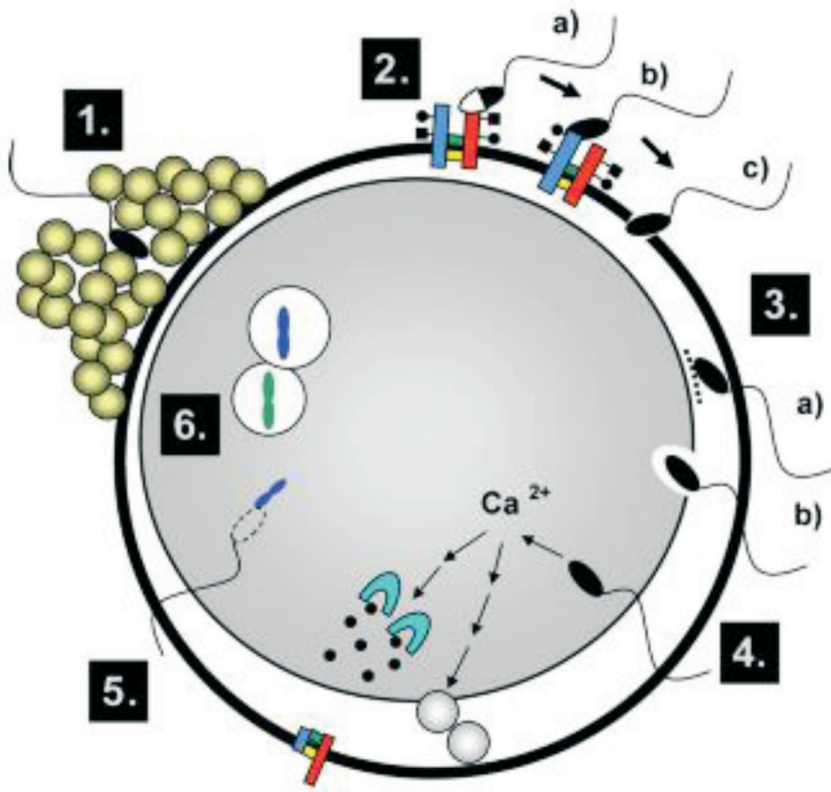


**Gambar 1.1** Diagram urutan dari DNA hingga membentuk kromosom.<sup>1</sup>

Fertilisasi didefinisikan sebagai interaksi antara gamet pria (sperma) dan gamet wanita (ovum), selanjutnya terjadi fusi, membentuk zigot, dan menghasilkan individu baru. Oosit dihasilkan dalam ovarium dan berhenti pada meiosis I, dalam perkembangannya oosit menghasilkan matriks

ekstraseluler yang disebut Zona Pelusida (ZP). ZP pada manusia terdiri atas ZP1, ZP2, ZP3, dan ZP4. Pertumbuhan oosit diikuti dengan pertumbuhan sel granulosa yang mengelilinginya, yang akan mendukung terjadinya fertilisasi. Spermatozoa dihasilkan di testis kemudian dipindahkan ke epididimis untuk ditambahkan beberapa jenis protein. Spermatozoa akan diejakulasikan dalam keadaan matang tetapi belum mempunyai kemampuan fertilisasi. Setelah diejakulasikan, spermatozoa perlu mengalami beberapa tahap perubahan agar dapat melakukan fertilisasi. Spermatozoa mengalami beberapa perubahan fisiologi pada kepala, leher, dan ekor yang disebut kapasitasi. Sekali terkapasitasi, spermatozoa akan mempunyai kemampuan berenang yang kuat untuk dapat mencapai oosit. Selanjutnya akan mengalami reaksi akrosom agar dapat mencerna zona pelusida dan melakukan fusi dengan oosit.<sup>3,4</sup>

Fertilisasi dimulai ketika spermatozoa menembus kumulus ooforus dan korona radiata. Spermatozoa dengan akrosom yang intak akan menempel pada zona pelusida, menstimulasi terjadinya reaksi akrosom. Akrosom adalah organel subseluler yang ditemukan di ujung apikal kepala sperma, terdiri atas berbagai enzim dan protein pengikat ZP. Penetrasi spermatozoa akan dilanjutkan hingga terjadi fusi dengan oolemma. Kepala spermatozoa akan mengalami dekondensasi dan membentuk pronukleus. Dua pronuklei dari sperma dan oosit setelah terbentuk akan berpindah ke tengah saling terkait erat tetapi tidak mengalami fusi. Proses asosiasi akan mengakibatkan lapisan masing-masing pronukleus akan menghilang dan mengalami singami.<sup>3,5</sup>



**Gambar 1.2** Enam Tahap Fertilisasi. Tahap 1: spermatozoa menembus sel kumulus. Tahap 2: pengenalan spermatozoa terhadap zona pelusida, tergantung pada 4 protein ZP (ZP 1, 2, 3, dan 4), (a) Spermatozoa berikatan dengan ZP3, (b) spermatozoa mengalami reaksi akrosom dan berikatan dengan ZP2, (c) spermatozoa mempunyai kemampuan untuk menembus zona pelusida. Tahap 3: fusi spermatozoa dengan oosit, (a) spermatozoa berikatan dengan oolemma melalui interaksi dengan mikrovilli dan protein membran perantara, (b) diikuti dengan fusi Tahap 4 meliputi aktivasi oosit, kaskade sinyal mendahului reaksi kortikal granul dan mencegah terjadinya polispermi melalui modifikasi ZP2 dan ZP3, oosit menyelesaikan meiosis 2 dan pengeluaran badan polar. Tahap 5 meliputi semua proses sperma mengeluarkan isi nukleusnya. Tahap 6: proses fertilisasi selesai melalui terbentuknya pronuklei dan berpindah ke tengah untuk singami.<sup>6</sup>

### 1.3 KELAINAN GENETIK

Kelainan genetik merupakan kondisi yang diakibatkan kelainan pada kromosom atau gen tertentu. Kelainan genetik bisa disebabkan karena mutasi pada satu gen (*monogenic disorder*), mutasi pada beberapa gen, kombinasi dari mutasi gen dan faktor lingkungan atau karena kelainan kromosom (baik kelainan jumlah maupun kelainan bentuk).<sup>7</sup> Kelainan kromosom secara garis besar dibagi menjadi dua, kelainan jumlah dan kelainan bentuk. Kelainan jumlah dapat berupa penambahan atau pengurangan kromosom yang disebut aneuploidi atau penambahan 1 set kromosom yang disebut poliploidi. Kehilangan satu kromosom disebut monosomi. Penambahan satu atau dua kromosom homolog disebut trisomi atau tetrasomi.<sup>1</sup>



**Gambar 1.3** Macam-macam kelainan kromosom: kelainan jumlah, struktur, dan perbedaan *cell lines*.<sup>1</sup>

### 1.3.1 Beberapa Contoh Kelainan Jumlah Kromosom

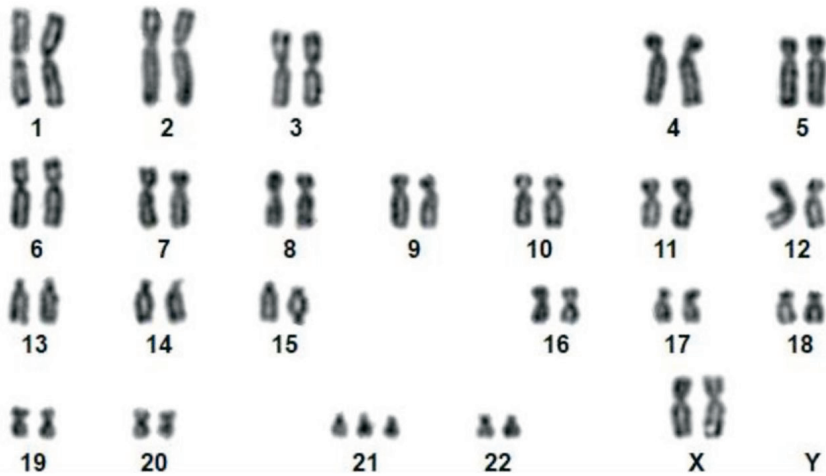
Kelainan jumlah kromosom dapat berupa adanya penambahan atau pengurangan pada jumlah kromosom yang seharusnya 46. Penambahan ini dapat terjadi pada kromosom autosom maupun kromosom seks. Di bawah ini merupakan beberapa contoh kelainan yang diakibatkan oleh kelebihan atau kekurangan jumlah kromosom.

#### 1. Sindrom Down

Kelainan ini pertama kali diperkenalkan oleh John Langdon Down pada tahun 1866. Kelainan ini disebabkan adanya kelebihan kromosom 21, sebagian, atau seluruhnya. Sindrom Down merupakan penyakit genetik paling umum di seluruh dunia dan penyebab genetik paling umum terjadinya kecacatan intelektual, terjadi sekitar 1 dari 400–1500 bayi baru lahir.<sup>8</sup>

Ciri-ciri kelainan ini yang dapat diketahui sejak neonatus adalah telinga kecil, *brachycephaly*, wajah datar, lipatan epicantus, jembatan hidung datar, mulut kecil dengan lidah besar yang menonjol, leher pendek dengan tonjolan lemak di punggung, tangan lebar, garis melintang di telapak tangan yang disebut “lipatan Simian,” celah antara jari pertama dan jari kaki kedua yang dikenal sebagai “celah sandal”, hipotonia, dan hiperfleksibilitas.<sup>9</sup>

Ada tiga tipe kelainan pada Sindrom Down, yaitu tipe klasik di mana terjadi trisomi pada kromosom nomor 21, tipe ini adalah tipe tersering, terjadi pada sekitar 94% dari kejadian Sindrom Down. Tipe translokasi, di mana kromosom nomor 21 terlepas pada saat pembelahan dan menempel pada kromosom akrosentrik yang lain, kromosom nomor 13, 14, 15, dan 22. Tipe ini terjadi pada 3-4% kasus. Tipe mosaik di mana ada sebagian kromosom yang normal dan ada sebagian yang mengalami trisomi. Kelainan tipe klasik dan mosaik tidak diturunkan, terjadi karena kesalahan pembelahan sel pada sperma, oosit, maupun embrio. Pada tipe translokasi, pada beberapa kasus diturunkan dari orang tuanya.<sup>9,10</sup>



**Gambar 1.4** Kariogram Sindrom Down, terdapat 3 kromosom nomor 21.  
(Sumber koleksi pribadi)

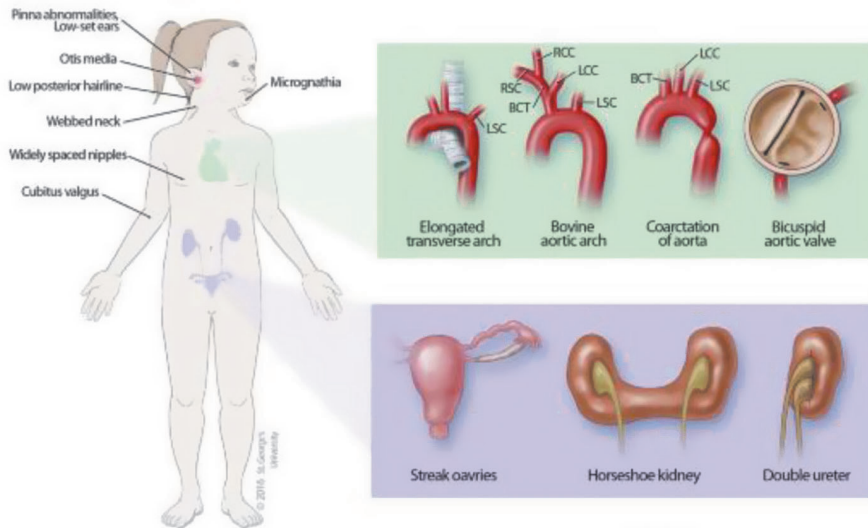


**Gambar 1.5** Klinis Sindrom Down. Gambar atas: ciri khas wajah Sindrom Down. Gambar bawah: gambaran jari yang pendek. Panah atas: klinodaktili, panah kepala: *simian crease*, panah putus: *sandal gap*.<sup>12</sup>

## 2. Sindrom Turner

Didefinisikan sebagai keadaan di mana seorang wanita kehilangan seluruh atau sebagian kromosom X, terjadi pada 1 di antara 2500 kelahiran hidup wanita. Penderita Sindrom Turner memiliki ciri-ciri postur pendek,

pubertas yang lambat, tidak terbentuknya ovarium, hipergonadotropin hipogonadisme, infertil, kelainan jantung bawaan, kelainan endokrin seperti *diabetes mellitus* tipe 1 dan 2, osteoporosis, dan penyakit autoimun.<sup>13,14</sup> Ciri-ciri lain sangat bervariasi, dapat meliputi edema pada tangan dan kaki, *webbed neck*, garis rambut belakang yang rendah, displasia kuku, rahang bawah yang kecil, hipoplasia kuku, kuku hiperkoveks, *cubitus valgus*, dan jarak puting yang jauh.<sup>15,16</sup>



**Gambar 1.6** Kelainan internal dan eksternal pada Sindrom Turner.<sup>15</sup>



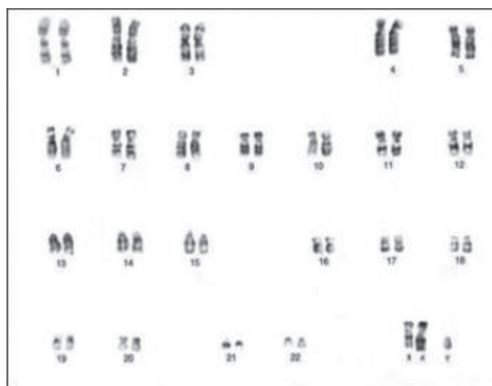
**Gambar 1.7** Kariogram Sindrom Turner. Sebelah kiri kehilangan satu kromosom X, sebelah kanan kehilangan sebagian kromosom X.<sup>17</sup>

### 3. Sindrom Klinefelter

Sindrom Klinefelter merupakan kelainan kromosom yang paling sering terjadi pada laki-laki. Kelainan ini terjadi akibat adanya kelebihan kromosom X, kelebihan kromosom ini bisa didapatkan baik dari ayah maupun ibunya. Kelainan ini terjadi pada 1/500 sampai 1/1000 laki-laki.<sup>18,19</sup> Gambaran pemeriksaan Sindrom Klinefelter 80% menunjukkan 47,XXY dan 20% *grade* yang lebih tinggi dari kromosom aneuploidi, 46,XY/47,XXY mosaik atau adanya kelainan struktur pada kromosom X.<sup>20</sup>

Ciri-ciri Sindrom Klinefelter adalah kegagalan testis primer dengan ukuran testis kecil, azoospermia, hipergonadotropin hipogonadisme, postur tubuh tinggi dengan tipe tubuh eunukoid, ginekomastia, kriptokidisme, penis kecil, rambut pubis sedikit, sindrom metabolik, osteoporosis, kelainan psikiatri, defisiensi *growth hormone*, prolaps katup mitral, mengalami kesulitan dalam belajar, interaksi sosial dan perilaku.<sup>18,20</sup> Sangat sulit menegakkan diagnosis tanpa pemeriksaan kromosom.<sup>19</sup>

Diagnosis Sindrom Klinefelter sulit ditegakkan pada masa anak-anak, biasanya dilahirkan dengan fenotip normal walaupun pada beberapa kasus ditemukan *sex ambigu*. Diagnosis biasanya baru bisa ditegakkan sekitar usia 30 tahun saat mencari penyebab infertilitas. Hanya 10% kasus yang bisa ditegakkan sebelum pubertas.<sup>18</sup> Diperkirakan 50–75% laki-laki dengan Sindrom Klinefelter tidak terdiagnosis.<sup>21</sup>



**Gambar 1.8** Kariogram Sindroma Klinefelter, dengan tambahan kromosom X.<sup>22</sup>

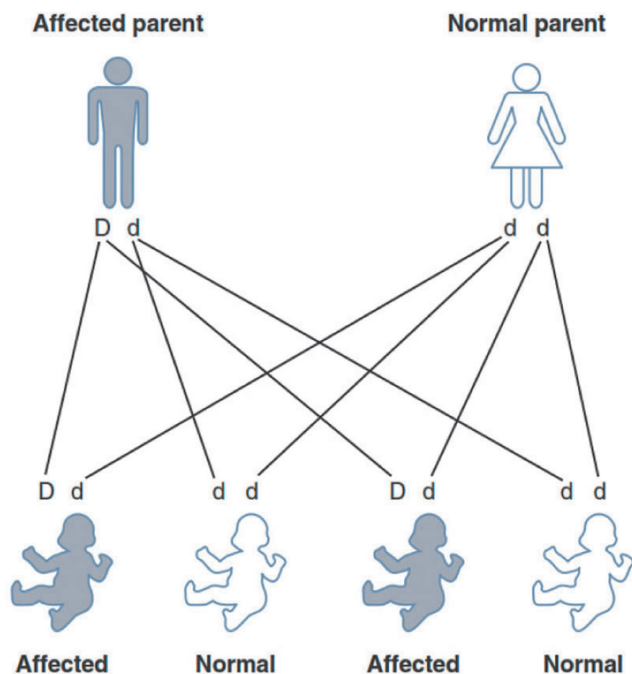


### 1.3.2 Pola Penurunan Kelainan Genetik

Kelainan *monogenic* diturunkan dengan mengikuti hukum Mendel, ada empat pola penurunan sifat, yaitu:

#### 1. Autosomal dominan

Pada kelainan ini, laki-laki dan perempuan mempunyai kemungkinan yang sama, kelainan akan muncul pada setiap generasi, individu yang menderita salah satu orang tuanya adalah penderita, anak yang dilahirkan dari orang tua yang mempunyai kelainan dan tidak akan mempunyai kemungkinan 50% mengalami kelainan, pola penurunan antar jenis kelamin dapat terjadi (laki-laki ke laki-laki, laki-laki ke perempuan, perempuan ke perempuan, dan perempuan ke laki-laki).<sup>1,2</sup>

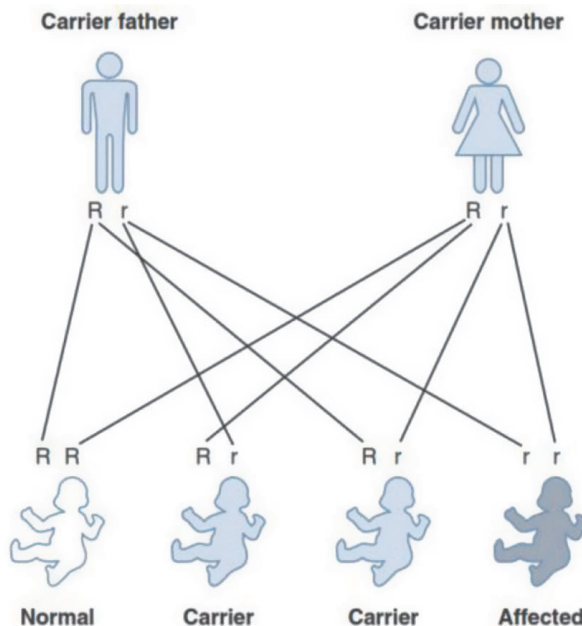


**Gambar 1.9** Pola penurunan autosomal dominan, salah satu orang tua membawa kelainan, kemungkinan anaknya menderita kelainan adalah 50%.<sup>1</sup>

Kelainan yang pola pewarisannya mengikuti pola ini antara lain *achondroplasia*, aniridia, glaukoma, Sindrom Costello, *Renal Cysts and Diabetes (RCAD) Syndrome*, *Myotonic Dystrophy*, *Huntington Disease*, spinocerebral ataksia, dan *Familial Hypercholesterolemia*.<sup>23,24</sup>

## 2. Autosomal resesif

Kelainan autosomal resesif akan muncul ketika individu mewarisi sifat dari kedua orang tuanya (homozigot). Pada individu heterozigot yang hanya mewarisi sifat dari salah satu orang tuanya saja, kelainan ini tidak akan muncul. Individu ini sehat tetapi karier.<sup>1</sup> Perkawinan sesaudara (*consanguinity*) akan meningkatkan angka kejadian, terjadi pada laki-laki maupun perempuan.<sup>2</sup>



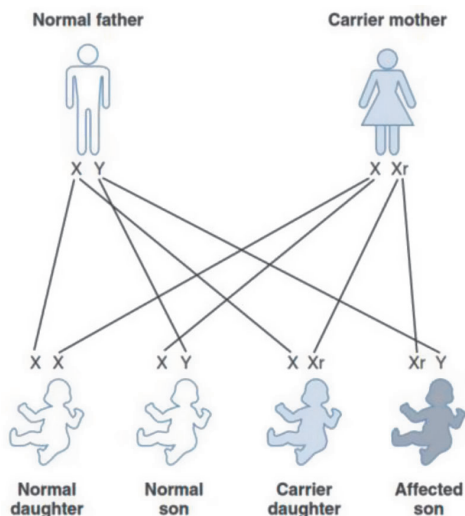
**Gambar 1.10** Pola penurunan autosomal resesif, kedua orang tua yang karier akan memberikan kemungkinan anaknya menderita sebesar 25%.<sup>1</sup>

Kelainan hemofilia, *thalassemia*, *sickle cell anemia*, *Oculocutaneous Albinism*, *Crigler–Najjar Syndrome* tipe I, *Cystic fibrosis*, dan *Friedreich ataxia*

merupakan beberapa contoh kelainan yang diwariskan secara autosomal resesif.<sup>23</sup>

### 3. *X-Linked recessive*

Kelainan ini utamanya terjadi pada laki-laki, diturunkan melalui perempuan karier kepada anak laki-laknya. Laki-laki yang mempunyai kelainan apabila bisa mencapai usia reproduksi akan mewariskan kelainan ini pada cucu laki-laknya melalui anak perempuannya yang karier. Tidak ditemukan transmisi dari laki-laki ke laki-laki.<sup>1</sup>



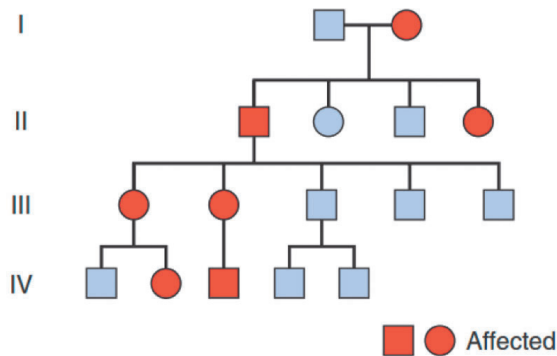
**Gambar 1.11** Pola penurunan sifat *X-linked recessive*. Kelainan ini diturunkan dari ibu karier ke anak laki-laknya.<sup>1</sup>

*Duchenne Muscular Dystrophy*, *Becker Muscular Dystrophy*, *Androgen Insensitivity Syndrome*, dan *ichthyosis* merupakan beberapa contoh kelainan *X-linked recessive*.<sup>23,25</sup>

### 4. *X-Linked dominant*

Kelainan ini bisa terjadi baik pada laki-laki maupun perempuan, tetapi lebih banyak pada perempuan, salah satu orang tua adalah penderita. Kelainan

ini lebih ringan dan bervariasi jika terjadi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. Perempuan yang menderita, 50% anaknya akan menderita kelainan yang sama, tidak memandang jenis kelaminnya. Jika laki-laki yang menderita, maka semua anak perempuannya akan menderita tetapi tidak pada anak laki-lakinya.<sup>2</sup>



**Gambar 1.12** Pedigree kelainan X-linked dominant.<sup>1</sup>

Kelainan yang diwariskan secara X-Linked dominant antara lain *Charcot-Marie-Tooth disease*, *Amyotrophic lateral sclerosis*, *hypophosphatemic rickets*, dan *protoporphyrria*.<sup>26-29</sup>

### 1.3.3 Kelainan Multifaktorial

Kelainan multifaktorial merupakan hasil dari interaksi berbagai faktor risiko, baik yang bersifat genetik maupun karena pengaruh lingkungan. Depresi, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit jantung, dan endokrin merupakan contohnya.<sup>30</sup> Penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus*, *multiple sclerosis*, diabetes mellitus tipe 1, psoriasis, *inflammatory bowel disease*, serta penyakit neurodegeneratif seperti Parkinson dan Alzheimer adalah contoh kelainan multifaktorial lainnya.<sup>31,32</sup>

Faktor genetik meliputi perubahan urutan basa pada genom manusia, beberapa polimorfisme berhubungan lebih dari satu macam penyakit, walaupun polimorfisme yang spesifik hanya berhubungan dengan satu jenis

penyakit, mutasi yang berbeda pada gen yang sama akan berakibat timbulnya penyakit yang berbeda. Paparan faktor lingkungan dapat terjadi seumur hidup, faktor lingkungan meliputi polusi, intervensi medis (obat-obatan, operasi), gaya hidup (diet, rokok, aktivitas fisik), dan status sosial ekonomi.<sup>30</sup>

## 1.4 RINGKASAN

Kelainan genetik dapat terjadi pada tingkat gen sampai tingkat kromosom. Kelainan genetik tingkat kromosom akan mengakibatkan kelainan yang cukup kompleks dan berupa sindrom (kumpulan gejala). Kelainan genetik tingkat gen akan mengakibatkan kelainan yang lebih spesifik dan hanya berkenaan dengan gen yang rusak saja. Kelainan genetik tidak selalu tampak pada awal kehidupan. Kelainan genetik yang bersifat multifaktorial akan mengakibatkan kelainan jika ada pengaruh faktor dari luar. Pengobatan kelainan genetik sampai saat ini baru berupa pengobatan simptomatis untuk meringankan gejala yang ada, belum ada pengobatan definitif yang bisa memperbaiki gen yang rusak. Oleh karena itu, deteksi dini sangat diperlukan agar penderita kelainan genetik mempunyai kualitas hidup yang lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Turnpenny PD, Ellard S. Elements of Medical Genetics. Vol. 8, Journal of Medical Genetics. 2017. 395–395 p.
2. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. Fifth Edit. Taylor & Francis Group; 2019.
3. Okabe M. The cell biology of mammalian fertilization. Dev. 2013;140(22):4471–9.
4. Saldívar-Hernández A, González-González ME, Sánchez-Tusié A, Maldonado-Rosas I, López P, Treviño CL, et al. Human sperm degradation of zona pellucida proteins contributes to fertilization. Reprod Biol Endocrinol [Internet]. 2015;13(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-015-0094-0>

5. Familiari G, Heyn R, Relucenti M, Nottola SA, Sathananthan AH. Ultrastructural Dynamics of Human Reproduction, from Ovulation to Fertilization and Early Embryo Development. *Int Rev Cytol.* 2006;249(06):53–141.
6. Swain JE, Pool TB. ART failure: Oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum Reprod Update.* 2008;14(5):431–46.
7. NIH. Genetic Disorders [Internet]. National Human Genome Research Institute. 2021 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>
8. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down syndrome: Current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Cell Med.* 2016;5(3):125–33.
9. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917–29.
10. Irwanto, Wicaksono H, Ariefa A, Samosir SM. A-Z Sindrom Down. 1st Editio. Irwanto, Wicaksono H, editors. Surabaya: Airlangga University Press; 2019. 6–7 p.
11. Plaiasu V. Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica (Buchar)* [Internet]. 2017;12(3):208–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29218069> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5706761>.
12. Agarwal Gupta N, Kabra M. Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian J Pediatr.* 2014;81(6):560–7.
13. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(10):601–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>.
14. Pinsker JE. Turner syndrome: Updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):994–1003.
15. Granger A, Zurada A, Zurada-Zielińska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of turner syndrome. *Clin Anat.* 2016;29(5):638–42.
16. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome - 45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(4):775–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.021>
17. A. M, Shetty P, Kumari S, Kadandale J, Nandan N. Female Patient With a Variant of Turner Syndrome. *J Heal Allied Sci NU.* 2014;04(04):113–6.

18. Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter syndrome in childhood: Variability in clinical and molecular findings. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(2):100–7.
19. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter syndrome - A clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):20–30.
20. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;25(2):239–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.006>.
21. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9(1): 145–67.
22. Aparicio-Rodríguez JM, Hurtado-Hernandez MDL, Isabel M-G, Rojas-Rivera, Araceli G, Sánchez-Meza, et al. Five opitz G/B.B.B syndrome cases report with two chromosomal abnormalities ; x chromosome duplication (47 , XXY) and translocation 46XX t (3q ; 4q). 2014;(June).
23. Venugopal A, Chandran M, Eruppakotte N, Kizhakkilach S, Breezevilla SC, Vellingiri B. Monogenic diseases in India. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2018;776(March):23–31.
24. Kastelein JJP, Reeskamp LF, Hovingh GK. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2567–9.
25. Hoppe T, Winge MCG, Bradley M, Nordenskjöld M, Vahlquist A, Berne B, et al. X-linked recessive ichthyosis: An impaired barrier function evokes limited gene responses before and after moisturizing treatments. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):514–22.
26. Livideanu CB, Ducamp S, Lamant L, Gouya L, Rauzy OB, Deybach JC, et al. Late-onset X-linked dominant protoporphyria: An etiology of photosensitivity in the elderly. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1688–90.
27. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)<sub>2</sub>D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet*. 2011;12:1–11.

28. Deng HX, Chen W, Hong ST, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* [Internet]. 2011;477(7363):211–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10353>.
29. Kennerson ML, Yiu EM, Chuang DT, Kidambi A, Tso SC, Ly C, et al. A new locus for X-linked dominant charcot-marie-tooth disease (CMTX6) is caused by mutations in the pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 3 (PDK3) gene. *Hum Mol Genet*. 2013;22(7):1404–16.
30. Stolk RP, Rosmalen JGM, Postma DS, De Boer RA, Navis G, Slaets JPJ, et al. Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: A three-generation population-based study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(1):67–74.
31. Sheikh S, Safia, Haque E, Mir SS. Neurodegenerative Diseases: Multifactorial Conformational Diseases and Their Therapeutic Interventions. *J Neurodegener Dis*. 2013;2013:1–8.
32. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the Multifactorial Nature of Human Autoimmune Disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1612–23.





# MEMAHAMI PEMERIKSAAN GENITALIA DAN KELAINANNYA

*Agustinus, William*

## 2.1 PENDAHULUAN

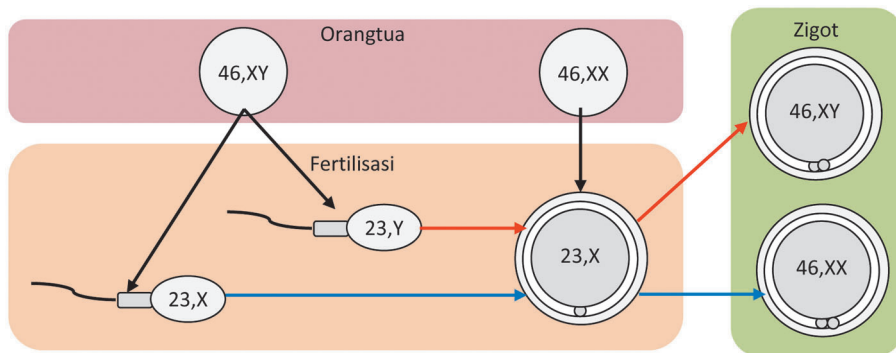
*D*ifferences of sex development (DSD) merupakan suatu kondisi bawaan yang dapat menyebabkan jenis kelamin seorang bayi baru lahir menjadi sulit untuk ditentukan. Padahal, keputusan awal jenis kelamin seorang anak memiliki dampak signifikan karena akan digunakan dalam banyak hal, mulai dari pembuatan akta lahir hingga pola asuh orang tua.

Deteksi dini kondisi DSD sangat penting sebab pada kondisi yang relatif berat, anak dengan kromosom kelamin tertentu bisa memiliki gambaran klinis yang menyerupai jenis kelamin yang lain. Kesalahan penentuan jenis kelamin dapat menimbulkan dampak yang besar bagi masa depan anak. Melalui uraian sistematis dalam buku ini, para pembaca diharapkan dapat memahami serta mengambil keputusan yang cepat dan tepat apabila menjumpai kasus-kasus DSD.

## 2.2 PENENTUAN JENIS KELAMIN

Penentuan jenis kelamin seorang anak terjadi pada saat pembuahan (fertilisasi).<sup>1</sup> Manusia normal memiliki 1 set kromosom yang berjumlah 46 buah (diploid), sementara spermatozoa dan telur manusia memiliki separuh dari jumlah tersebut (haploid). Telur yang normal akan selalu memiliki 22 autosom ditambah 1 kromosom seks, yaitu kromosom X. Spermatozoa di lain pihak memiliki dua variasi, yaitu 22 autosom ditambah 1 kromosom seks X atau 22 autosom ditambah 1 kromosom Y. Apabila spermatozoa yang memiliki kromosom X membuahi sel telur, maka secara genetik hasil pembuahan akan

memiliki kelamin perempuan. Apabila spermatozoa memiliki kromosom Y membuahi telur, maka secara genetik hasil pembuahan akan memiliki jenis kelamin laki-laki.

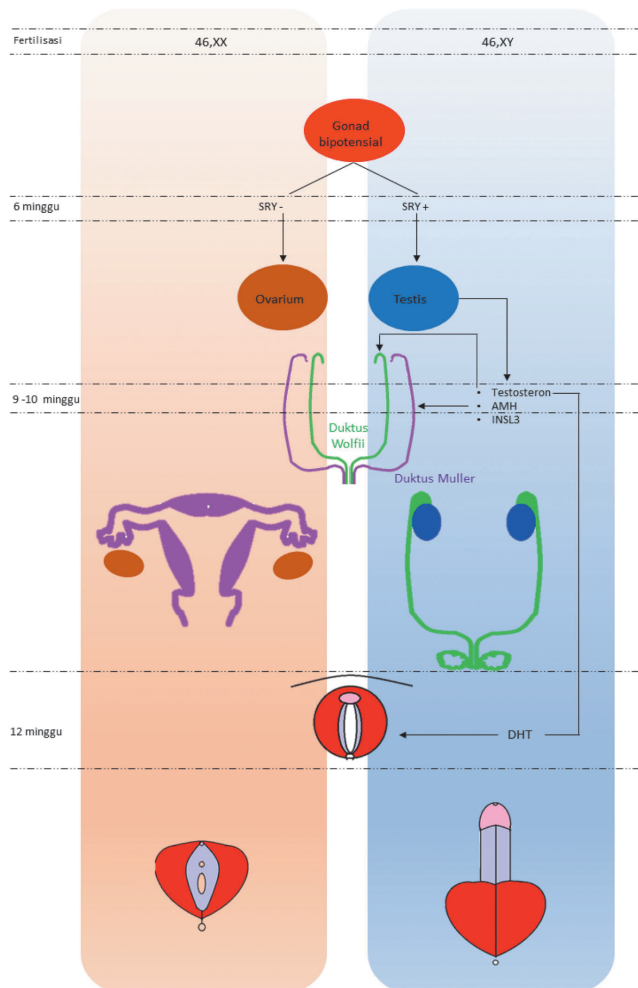


**Gambar 2.1** Penentuan jenis kelamin saat fertilisasi.<sup>1</sup>

Meskipun jenis kelamin telah ditentukan sejak pembuahan, namun hasil pembuahan yang kita kenal sebagai embrio belum dapat dibedakan jenis kelaminnya secara langsung. Embrio akan berkembang membentuk bakal kelenjar kelamin (gonad) dan organ lainnya yang mulanya bersifat bipotensial (dapat berkembang menjadi organ reproduksi laki-laki maupun perempuan). Pada minggu ke-6 kehamilan, ekspresi dari SRY yang terdapat pada kromosom Y akan mengaktifkan jalur pembentukan gonad bipotensial menjadi testis. Ketiadaan kromosom Y akan menyebabkan gonad bipotensial berkembang menjadi ovarium (indung telur).

Pembentukan kelenjar kelamin juga diikuti perkembangan organ-organ dalam lainnya yang bersifat bipotensial menjadi organ kelamin yang sesuai dengan jenis kelamin yang telah ditentukan secara genetik. Organ kelamin dalam mulai mengalami perubahan pada minggu ke-9 atau 10 kehamilan. Pada embrio laki-laki, akibat pengaruh hormon testosteron, duktus Wolffian akan berkembang menjadi epididimis, vas deferens, dan vesikula seminalis. *Anti-mulerian hormone* (AMH) menyebabkan regresi duktus Muller.

Organ kelamin luar mengalami perkembangan yang identik selama minggu ke-8 hingga 12 kehamilan. Perubahan mulai nampak pada minggu ke-12 kehamilan dan perkembangannya akan lengkap pada minggu ke-14 kehamilan. Pada embrio laki-laki, hormon dihidrotetosteron (DHT) akan menyebabkan organ kelamin yang awalnya bipotensial akan berkembang menjadi organ kelamin luar laki-laki.



**Gambar 2.2** Perkembangan organ kelamin dari kondisi bipotensial menjadi yang sesuai dengan perempuan (kiri) dan laki-laki (kanan) (Ilustrasi oleh Agustinus).

Organ bipotensial dan hasil akhir dari perkembangan organ seks dirangkum pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.1** Organ kelamin bipotensial dan hasil akhirnya pada laki-laki dan perempuan.

Organ Bipotensial	Laki-laki	Perempuan
Gonad	Testis (buah zakar)	Ovarium (indung telur)
Duktus Muller	Appendiks testis Utrikulus prostatikus	Tuba falopii Uterus (rahim) Serviks (leher rahim) Vagina 1/3 bagian atas
Duktus Wolfii	Epididimis Vas deferen Vesikula seminalis	Duktus Gartner
Sinus urogenital	Prostat Kelenjar Cowper	Kelenjar Skene Kelenjar Bartolini
Genital tuberkel	Kepala penis	Klitoris
Lipatan urogenital	Uretra dan batang penis	Labia minor
Genital <i>swelling</i>	Skrotum	Labia mayor

### 2.3 DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT

Perkembangan organ seksual tidak selalu berjalan secara normal. Kelainan kromosom seks maupun ketidaksesuaian kromosom seks dengan gonad, organ kelamin dalam, dan organ kelamin luar dapat terjadi. Kondisi kelainan kongenital ini memiliki beragam istilah yang kemudian diseragamkan menjadi *disorders of sex development* yang bila diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia menjadi “gangguan perkembangan jenis kelamin”. Istilah ini kemudian diganti menjadi *differences of sex development*. Kedua istilah masih umum dipakai untuk menjelaskan kondisi yang sama dan memiliki singkatan yang sama, yaitu DSD.<sup>2</sup> Insiden DSD dilaporkan sekitar 1:4500 hingga 1:5000 kelahiran hidup.<sup>3</sup>

DSD diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi yang diajukan oleh Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society dan European Society of

Pediatric Endocrinology pada tahun 2006.<sup>4</sup> Klasifikasi DSD disajikan pada Tabel 2.2.

**Tabel 2.2** Klasifikasi *Differences of Sex Development*.

DSD Kromosom seks	DSD 46,XY	DSD 46,XX
A. 45,X Sindrom Turner dan variannya	A. Gangguan perkembangan testis: 1. <i>Complete gonadal dysgenesis</i> (Sindrom Swyer) 2. <i>Partial gonadal dysgenesis</i> 3. <i>Gonadal regression</i> 4. <i>Ovotesticular DSD</i>	A. Gangguan perkembangan ovarium: 1. <i>Ovotesticular DSD</i> 2. <i>Testicular DSD</i> 3. <i>Gonadal dysgenesis</i>
B. 47,XXY Sindrom Klinefelter dan variannya	B. Gangguan sintesis dan kerja androgen 1. Defek biosintesis androgen (contoh: defisiensi 17-hidroksisteroid dehidrogenase, defisiensi 5-alfa reduktase, dan mutasi StAR) 2. Defek kerja androgen (contoh: sindrom insensitivitas androgen komplit dan parsial) 3. Defek reseptor LH (contoh: aplasia dan hipoplasia sel Leydig) 4. Gangguan AMH dan reseptornya	B. Kelebihan androgen 1. Fetal (contoh: defisiensi 21-hidroksilase dan defisiensi 11-hidroksilase) 2. Fetoplacental (contoh: defisiensi aromatase dan defisiensi sitokrom P450 oksidoreduktase) 3. Maternal (contoh luteoma)
C. 45,X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis, ovotesticular DSD)	D. Lainnya 1. Hipospadia berat 2. Ekstropi kloakal	C. Lainnya 1. Ekstropi kloakal 2. Atresia vagina
E. 46,XX/46,XY (chimeric, ovotesticular DSD)		

DSD mencakup beragam spektrum kondisi, mulai dari yang tidak mengancam hingga mengancam nyawa seperti *congenital adrenal hyperplasia*. Kondisi ini juga mencakup kondisi di mana jenis kelamin masih dapat

ditentukan dengan cukup mudah hingga sangat sulit. Peningkatan kejadian gangguan kognitif, motorik, dan kondisi neuropsikiatri dapat terjadi terutama pada individu dengan aneuploidi kromosom seks dan pada tingkat lebih rendah pada individu yang memiliki bentuk lain dari DSD kromosom seks.<sup>5,6</sup>

DSD perlu ditatalaksana secara komprehensif dengan melibatkan tim dari berbagai disiplin ilmu. Penanganan ini umumnya dilakukan pada pusat rujukan tersier yang telah berpengalaman menangani kasus-kasus DSD. Tim multidisiplin ini akan melakukan diagnosis, penetapan jenis kelamin, dan pilihan terapi.<sup>4,7</sup>

Layanan primer tidak dituntut untuk menentukan jenis kelamin bayi baru lahir dengan DSD segera apabila jenis kelamin sulit ditentukan. Namun, penting bagi pemberi layanan primer mendeteksi adanya DSD, memberikan penanganan terhadap kondisi yang mengancam nyawa, memberikan informasi yang jelas kepada orang tua, dan melakukan rujukan yang benar. Beberapa hari pertama kehidupan adalah periode waktu kritis untuk mendeteksi kadar hormon reproduksi. Penundaan yang terlalu lama menyebabkan ahli endokrin tidak dapat mengkaji tingkat hormon dengan baik.<sup>8</sup>

## 2.4 PEMERIKSAAN KELAMIN

Setiap bayi baru lahir perlu diperiksa segera setelah dilahirkan. Salah satu hasil pemeriksaan yang sangat ditunggu oleh orang tua dan anggota keluarga lainnya adalah jenis kelamin sang bayi. Meskipun demikian, berbagai pemeriksaan lain seperti tanda-tanda vital perlu dilakukan terlebih dahulu. Penjelasan sederhana mengenai pemeriksaan bayi baru lahir dan pemeriksaan kelamin akan dijelaskan pada subbab ini.

### 2.4.1 Pemeriksaan Bayi Baru Lahir

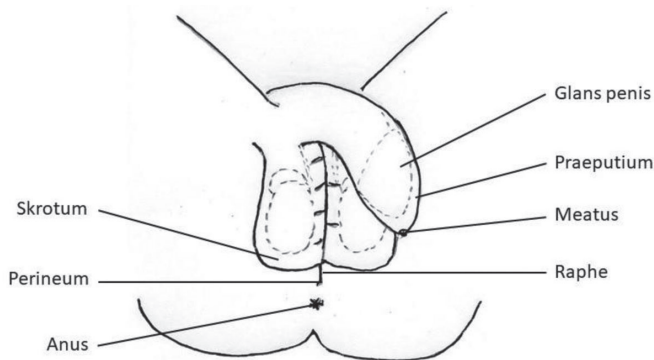
Bayi baru lahir perlu dikaji untuk mengetahui adanya tanda-tanda kedaruratan. Tanda-tanda kedaruratan yang dapat ditemui dan harus segera ditangani adalah:

1. Tidak bernapas sama sekali walaupun distimulasi, bernapas terengah-engah; frekuensi napas kurang dari 20 kali per menit; ATAU
2. Perdarahan; ATAU
3. Syok (pucat, dingin saat disentuh, frekuensi jantung lebih dari 180 kali per menit, letargi, atau tidak sadar).

Setelah melakukan pemeriksaan tanda kedaruratan dan melakukan penatalaksanaan segera bila diperlukan, pengkajian dilanjutkan pemeriksaan menyeluruh yang meliputi penampakan umum, status pertumbuhan, kepala dan leher, bahu dan ekstremitas atas, dada, abdomen, urogenital, ekstremitas bawah, punggung, dan neurologis. Buku ini akan memfokuskan hanya pada pemeriksaan urogenital yang berperan untuk menentukan jenis kelamin dan adanya DSD.

#### 2.4.2 Pemeriksaan Kelamin Laki-laki

Inspeksi daerah urogenital pada bayi yang diduga laki-laki dilakukan dalam posisi terlentang. Gambar 2.3 adalah diagram alat kelamin laki-laki normal. Usia kehamilan sangat berpengaruh terhadap penampilan genitalia eksterna. Rugae (kerutan atau lipatan) mulai terbentuk pada permukaan ventral skrotum pada usia kehamilan sekitar 36 minggu. Saat aterm, skrotum sepenuhnya kasar dan berpigmen lebih **gelap** daripada kulit di sekitarnya.



**Gambar 2.3** Gambaran skematis genitalia eksterna laki-laki (Ilustrasi oleh Agustinus).



Palpasi kantung skrotum dan kanalis inguinalis untuk menemukan testis dan mendeteksi adanya massa. Letak testis bergantung pada usia kehamilan. Pada usia kehamilan di bawah 26 minggu, testis umumnya tidak ditemukan di dalam skrotum. Pada perkembangan selanjutnya, testis akan berada di kanalis inguinalis dan umumnya telah berada di skrotum pada sebagian besar janin berusia kehamilan 31 minggu.<sup>9</sup> Saat dipalpasi, testis normal akan berbatas tegas dan halus serta ukurannya relatif sama. Testis berbentuk bulat telur, biasanya dapat bergerak, dan rata-rata berukuran 1,4 hingga 1,6 cm pada bayi baru lahir.



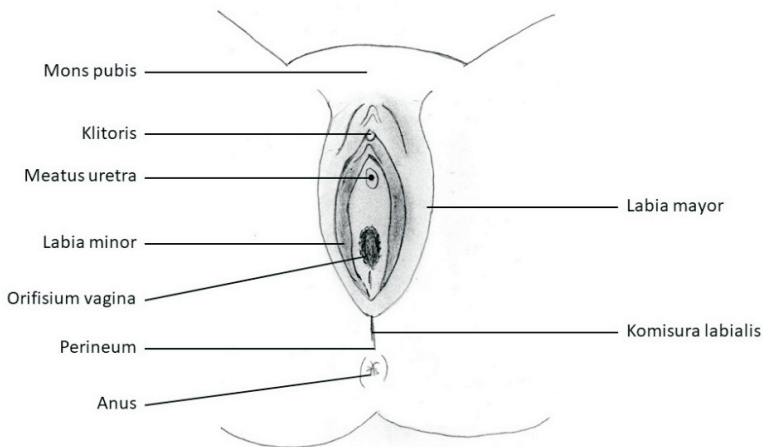
**Gambar 2.4** Cara pengukuran panjang penis (Koleksi Pribadi).

Pada bayi baru lahir, preputium melekat pada *glans* dan tidak dapat ditarik ke belakang tanpa mengganggu perlekatan alaminya dengan permukaan *glans*. Oleh karena itu, retraksi paksa harus dihindari. Kondisi ini dianggap sebagai fimosis fisiologis dan umumnya dapat diretraksi setelah

beberapa tahun pertama kehidupan.<sup>10</sup> Traksi lembut pada preputium untuk memvisualisasikan meatus uretra di bagian tengah ujung penis. Penis harus lurus; ereksi sering terlihat pada bayi baru lahir. Panjang dan lebar penis harus dinilai. Panjang penis yang diukur dengan peregangan dari *penopubic junction* ke kepala glans harus setidaknya 2–3 cm dan diameternya harus 0,9 cm pada bayi cukup bulan. Beberapa bayi baru lahir memiliki deposit besar jaringan adiposa di atas tulang kemaluan, memberikan ilusi penis kecil. Dalam kasus seperti itu, penting untuk menekan bantalan lemak saat meregangkan penis untuk penilaian panjang penis. Gambar 2.4 menunjukkan teknik pengukuran panjang penis.

### 2.4.3 Pemeriksaan Kelamin Perempuan

Pada bayi yang diduga sebagai perempuan, alat kelamin diperiksa dengan bayi baru lahir dalam posisi telentang. Ilustrasi anatomi eksternal wanita normal disajikan pada Gambar 2.5. Labia mayor adalah struktur terluar, membentang dari mons pubis ke komisura labial. Medial dari labia mayor adalah labia minor, yang bergabung secara anterior untuk membentuk preputium klitoris.



**Gambar 2.5** Gambar skematis organ genital eksterna perempuan (Ilustrasi oleh Agustinus).

Selama 8 minggu pertama kehidupan, bayi baru lahir cukup bulan mungkin memiliki labia yang menonjol, klitoris yang besar, dan meatus uretra yang sulit untuk divisualisasikan karena pengaruh estrogen ibu. Paparan hormon ibu dapat merangsang keluarnya cairan putih, mukoid, dan/atau perdarahan (pseudomens). Temuan ini dapat bertahan hingga 10 hari. Alat kelamin bayi baru lahir dengan posisi sungsang dan besar mungkin mengalami edema dan ekimosis selama beberapa hari setelah dilahirkan.

Usia kehamilan memengaruhi penampilan alat kelamin wanita. Pada kondisi bayi lahir prematur, labia minor dan klitoris sangat menonjol, dan labia mayor akan tampak kecil karena kurangnya jaringan adiposa. Labia mayor lebih besar pada bayi baru lahir yang lebih matang. Pada bayi cukup bulan, labia mayor biasanya menutupi klitoris dan labia minor. Meatus uretra harus tepat di bagian ventral dari lubang vagina. Penyimpangan dari posisi ini mungkin menunjukkan gangguan perkembangan (kelainan) sinus urogenital atau DSD. Labia, daerah inguinal, dan suprapubik diperiksa dan dipalpasi untuk mendeteksi adanya massa, tonjolan, atau pembengkakan. Labia kemudian dipisahkan dengan traksi ke arah lateral dan bawah dengan lembut menggunakan jari-jari pemeriksa. Klitoris adalah struktur paling atas, terletak di persimpangan labia minor. Pada bayi perempuan cukup bulan, lebar klitoris normal adalah 2–6 mm dan harus dianggap abnormal jika >9 mm.<sup>11</sup>

Tepat di bawah klitoris dan di atas lubang vagina terdapat meatus uretra. Perineum normalnya selebar ujung jari pada bayi perempuan aterm. Hymen (selaput dara) menutupi vagina dengan memiliki lubang di sentral. *Hymenal tag* adalah variasi neonatal yang dapat terjadi pada 5.75–13% bayi baru lahir dan akan menghilang dalam beberapa minggu karena berkurangnya kadar estrogen.<sup>12,13</sup>

## 2.5 DETEKSI DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT

DSD patut dicurigai apabila terdapat beberapa kondisi sebagai berikut:<sup>14,15</sup>

- Ambiguitas genital yang jelas

- Riwayat keluarga DSD, seperti sindrom insensitivitas androgen lengkap/*complete androgen insensitivity syndrome* (CAIS)
- Ketidaksesuaian antara penampilan genital dan kariotipe prenatal
- Alat kelamin wanita yang jelas dengan klitoris yang membesar dan fusi labial posterior
- Alat kelamin wanita yang jelas dengan massa inguinal/labial
- Alat kelamin laki-laki jelas dengan testis tidak turun bilateral
- Alat kelamin pria yang jelas dengan mikrophallus
- Alat kelamin pria yang jelas dengan hipospadia proksimal
- Genitalia pria yang jelas dengan hipospadia distal atau *mid-shaft* dengan testis yang tidak turun

Pada pemeriksaan kelamin pasien DSD sebaiknya pemeriksa menggunakan istilah yang netral seperti 'phallus' di awal pemeriksaan untuk klitoris atau penis. Gonad, lipatan labioskrotal, phallus, dan defek urogenital harus diperiksa satu per satu.

### **2.5.1 Pemeriksaan Labioskrotum dan Gonad**

Lipatan labioskrotum dan keberadaan gonad di skrotum harus dievaluasi terlebih dahulu. Meskipun gonad yang dapat dipalpasi umumnya adalah testis, harus diingat bahwa pada kondisi yang jarang dapat berupa ovotestikel. Selanjutnya, asimetri, maskulinisasi, dan status gonad labioskrotal pada struktur genital eksternal, adanya pembengkakan, pigmentasi, fusi, dan lipatan labioskrotal harus dinilai dengan inspeksi dan palpasi. Hiperpigmentasi di daerah genital atau daerah puting mungkin merupakan tanda adanya CAH. Pemeriksaan inguinal sangat penting pada anak perempuan, meskipun fenotipe normal perempuan. Adanya hernia harus diselidiki dengan palpasi bilateral.

### **2.5.2 Pemeriksaan Phallus**

Panjang penis yang diukur dengan peregangan dari *penopubic junction* ke kepala glans harus setidaknya 2–3 cm dan diameternya harus 0,9 cm pada

bayi cukup bulan. Amati juga posisi uretra. Apabila muara uretra berada di ventral penis, maka kondisi ini disebut sebagai hipospadia. Ada atau tidak adanya *chordae* harus ditentukan pada pemeriksaan fisik pada bayi ini. Klitoris mungkin tampak lebih besar karena jumlah jaringan adiposa yang sedikit di labia pada bayi prematur. Selain itu, juga harus diingat bahwa peningkatan kadar dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) dapat menyebabkan klitoromegali yang umumnya membaik pada bulan pertama pascakelahiran dengan penurunan DHEA-S.

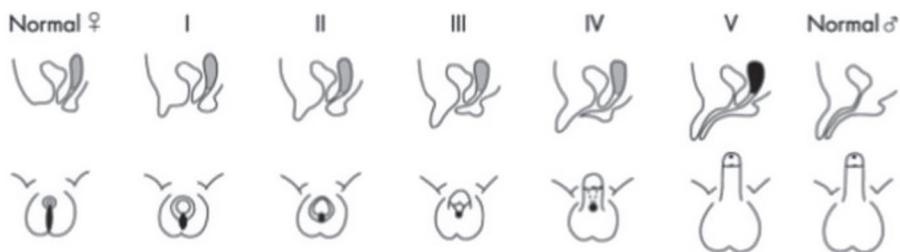
Dari hasil pemeriksaan di atas, jenis kelamin dan DSD dapat dijabarkan menggunakan skala Prader dan skor maskulinisasi eksternal (*External Masculinization Score*). Skala Quigley tidak disarankan untuk digunakan pada bayi baru lahir karena umumnya digunakan pada pasien 46,XY yang mengalami sindrom insensitivitas androgen. Selain itu, skala 6 dan 7 tidak dapat dibedakan hingga pubertas.<sup>16</sup>

Skala Prader atau *Prader staging* adalah sistem penilaian sederhana untuk mengukur tingkat virilisasi alat kelamin yang dibuat oleh Andrea Prader dan mirip dengan skala Quigley. Skala ini mulanya digunakan untuk menilai virilisasi alat kelamin wanita dalam kasus hiperplasia adrenal kongenital dan mengidentifikasi lima tahap yang berbeda.<sup>17</sup> Namun, belakangan ini telah digunakan untuk menggambarkan kisaran perbedaan alat kelamin luar, dengan presentasi bayi normal ditunjukkan pada kedua ujungnya. Skala perempuan berada di sebelah kiri dan laki-laki di sebelah kanan.

Skala Prader terdiri atas 7 kondisi yang dijelaskan sebagai berikut (perhatikan Gambar 2.6):

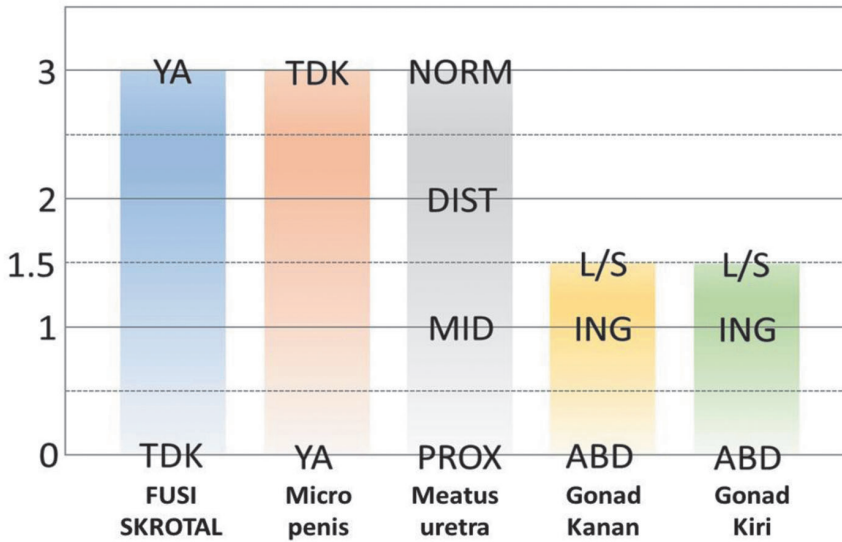
1. Wanita dengan alat kelamin eksternal normal dan wanita dengan Sindrom Turner 45,X dan 45,X/46,XX. Namun, mereka yang 46,XY dan memiliki bentuk lengkap disgenesis gonad 46,XY dan sindrom insensitivitas androgen dapat memiliki gambaran yang serupa.
2. Prader 1 ditandai dengan klitoris yang sedikit membesar tanpa fusi labioskrotal. Prader I dapat dianggap sebagai kondisi umum yang ada pada populasi wanita secara umum.

3. Prader 2 ditandai dengan klitoromegali dengan fusi labioskrotal bagian posterior.
4. Prader 3 ditandai klitoromegali dengan orifisium urogenital yang tunggal dan fusi labioskrotal yang hampir lengkap.
5. Prader 4 dikenal dengan *phallic clitoris*, ditandai dengan sinus urogenital yang menyerupai uretra terletak di pangkal klitoris dan fusi labioskrotal yang lengkap.
6. Prader 5 dikenal dengan *penile clitoris* (phallus menyerupai penis), ditandai dengan meatus uretra pada batang phallus, daerah balanik (hipospadia glandular) hingga di ujung penis, dan labioskrotal menyerupai skrotum tanpa adanya gonad.
7. Laki-laki normal dengan genitalia eksterna yang khas dan testis yang normal di skrotum.



**Gambar 2.6** Skala Prader. Kondisi di ujung kanan dan kiri menunjukkan gambaran genital yang normal pada perempuan (kiri) dan laki-laki (kanan). Kondisi yang sesuai dengan kategori Prader 1 hingga 5 menunjukkan kondisi DSD<sup>18</sup>

*External Masculinization Score* (EMS) adalah sistem penilaian tervalidasi yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat maskulinisasi. Setiap fitur alat kelamin luar (ukuran lingga, fusi labioskrotal, lokasi gonad, dan lokasi meatus uretra) dapat dinilai secara individual untuk memberikan skor dari 0–12.<sup>14</sup> (Gambar 2.7).



**Gambar 2.7** External Masculinization Score (TDK: tidak, NORM: normal, DIST: distal, PROX: proksimal, L/S: labioskrotal, ING: inguinal, ABD: abdominal) (Ilustrasi oleh Agustinus, diadaptasi dari<sup>14</sup>).

## 2.6 TATA LAKSANA DI LAYANAN PRIMER

Beberapa rekomendasi yang dapat diberikan apabila nakes layanan primer menemukan kondisi-kondisi abnormalitas pada organ kelamin bayi baru lahir adalah sebagai berikut:

1. Semua bayi yang baru lahir harus diperiksa dan diidentifikasi jenis kelamin laki-laki atau perempuan.
2. Apabila testis tidak turun sempurna dan hanya teridentifikasi dengan perabaan atau terjadi undensensus testis unilateral, lakukan pemeriksaan ulang atau rujukan setelah 6 minggu. Pemeriksaan dapat dilakukan oleh dokter umum yang terlatih atau dokter spesialis.
3. Apabila pasien memiliki hipospadia distal (bukan penoskrotal atau perineal) dan tidak ditemukan kelainan lain yang membutuhkan penanganan segera, edukasi pasien untuk menunda khitan hingga pasien telah ditatalaksana oleh dokter spesialis urologi.

4. Bayi dengan suspek DSD yang memerlukan evaluasi klinis lebih lanjut dan perlu untuk dilakukan pemeriksaan oleh dokter spesialis. Kasus ini mencakup bayi dengan hipospadia perineal terisolasi, mikropenis terisolasi, klitoromegali terisolasi, segala bentuk hipospadia familial, dan mereka yang memiliki kombinasi anomali genital dengan EMS kurang dari 11.<sup>14</sup>
5. Jika terdapat kondisi DSD yang jenis kelaminnya belum pasti, jelaskan kepada orang tua bahwa tidak mungkin untuk menentukan apakah bayi mereka laki-laki atau perempuan pada saat ini. Menduga-duga jenis kelamin dapat merugikan pasien dan orang tua sebab ada kemungkinan kesulitan untuk menerima perubahan jenis kelamin di kemudian hari apabila pola asuh orang tua berbeda dengan kenyataan jenis kelamin.
6. Lakukanlah rujukan ke pusat rujukan tersier yang umumnya berlokasi di ibu kota provinsi Anda.

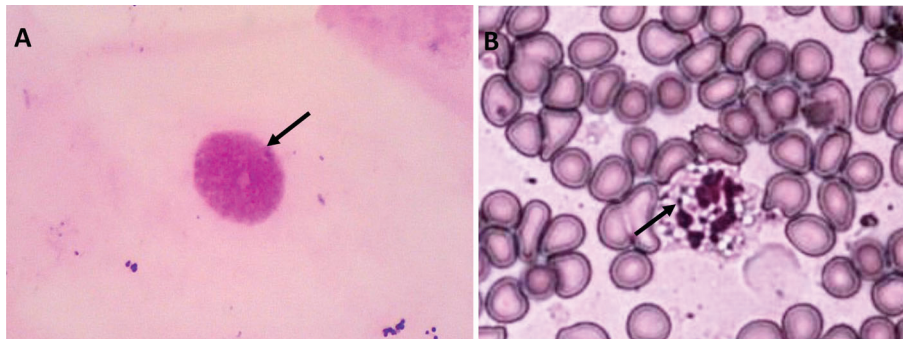
## 2.7 PEMERIKSAAN KROMATIN SEKS SEDERHANA

Pada individu dengan lebih dari satu kromosom X, akan terjadi inaktivasi (Lyonisasi) pada satu kromosom X di periode awal perkembangan embrio.<sup>19</sup> Dengan demikian, perempuan dengan kromosom yang normal (46,XX) akan memiliki satu kromosom yang inaktif, sementara laki-laki (46,XY) tidak memiliki kromosom X yang inaktif. Namun, dilaporkan bahwa kromosom X yang mengalami inaktivasi ini dapat mengalami reaktivasi pada pasien dengan kanker payudara.<sup>20</sup> Kromosom X yang inaktif ini dapat diamati pada neutrofil, mukosa mulut dan vagina, epitel kornea, fibroblas, dan sel pulpa gigi.<sup>21,22</sup> Pada neutrofil, kromosom X yang inaktif akan memberikan gambaran unik berupa *drum stick* (DS) di bagian inti. Sementara pada epitel kornea, mukosa mulut dan vagina, serta fibroblas disebut “Barr body”.

DS pertama kali diidentifikasi oleh Davidson dan Smith sebagai struktur tambahan di inti. Oleh karena itu, DS sering juga disebut sebagai “*Davidson's bodies*”. DS ditemukan pada 0,5% hingga 2,6% neutrofil. Davidson dan Smith mengklasifikasikan lima jenis tambahan inti pada neutrofil dewasa: DS, *sessile*



*nodule*, *small club*, lobus minor (*minor lobe*), dan raket. Mereka menganggap hanya DS yang terkait dengan kromatin seks.<sup>23</sup> Namun, Kosenow percaya bahwa *sessile nodule* memiliki kemaknaan diagnostik jenis kelamin yang sama.<sup>24</sup> DS memiliki kepala bulat yang tegas, padat, berdiameter sekitar 1,5 mikron, dan dihubungkan oleh satu untaian halus ke satu lobus nukleus. *Sessile nodule* memiliki penampilan seperti DS tetapi tidak memiliki batang penghubung. Lobus minor berukuran besar, memiliki dua untaian penghubung, berupa garis tidak teratur. *Small club* (tongkat kecil) memiliki diameter kepala kurang dari 1 mikron dan tidak terlihat pada perbesaran x90; sering multipel dan lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. *Sessile nodule* dan *tag* lebih sering terjadi pada wanita. Struktur raket berbeda dari DS karena memiliki bagian tengah yang pucat.



**Gambar 2.8** Gambaran kromosom X inaktif pada sel (A) *Barr body* dan (B) *Drum stick* (Koleksi Pribadi).

Pemeriksaan DS pada neutrofil dapat dilakukan sesuai dengan tahapan berikut:

1. Sterilkan daerah yang akan diambil darahnya dengan menggunakan alkohol 96%
2. Ambil sampel darah dengan menusukkan *lancet* pada daerah yang telah disterilkan
3. Teteskan darah pada gelas objek

4. Buat preparat hapus
5. Keringkan pada suhu ruangan
6. Fiksasi preparat dengan larutan fixatif (metanol) selama 5 menit
7. Warnai preparat dengan larutan Giemsa selama 5 menit
8. Bilas dengan air keran lalu keringkan
9. Amati 100 neutrofil dengan mikroskop, dimulai dari ujung preparat hapus
10. Bila ditemukan DS dalam neutrofil, maka pasien kemungkinan perempuan (46,XX). Bila tidak ditemukan DS, maka pasien kemungkinan laki-laki (46,XY), pasien dengan insensitivitas androgen (46,XY), atau Sindrom Turner (45,X)

Pemeriksaan DS memiliki sensitivitas 94.28% dan spesifisitas 90%. Kemaknaan klinis yang baik ini diperoleh hanya dengan mendeteksi satu DS dari pemeriksaan 100 neutrofil pada sampel hapusan darah tepi.<sup>25</sup>

Kelainan jumlah kromosom dapat terjadi pada kromosom X, misalnya 45,X (Sindrom Turner), 47,XXY dan 48,XXXY (Sindrom Klinefelter dan variasinya), serta 47,XXX. Dengan demikian, pada kondisi 47,XXY, 48,XXXY, dan 47,XXX seharusnya didapatkan tambahan kromosom inaktif yang membentuk DS ekstra. Namun, dilaporkan bahwa Sindrom Klinefelter memiliki insiden DS lebih rendah daripada wanita normal sedangkan frekuensi *Barr body* tidak menurun.<sup>24</sup> Sementara pasien dengan kromosom XXX dan XXXY tidak mengalami pertambahan jumlah DS, namun insiden *sessile nodule* meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa tambahan kromosom X yang ketiga tidak dapat membentuk DS tambahan namun membentuk *sessile nodule*.<sup>26</sup>

Pemeriksaan DS ini tergolong sederhana dan dapat dilakukan di layanan primer. Namun, bukan berarti pemeriksaan ini dapat menggantikan rujukan pasien DSD ke pusat layanan yang lebih komprehensif mengingat pemeriksaan ini tidak sepenuhnya dapat menggantikan pemeriksaan genetik yang telah menjadi standar baku dalam pelayanan pasien DSD.

## 2.8 RINGKASAN

Penentuan jenis kelamin seseorang terjadi sejak proses pembuahan, di mana struktur genitalia internal serta eksternal akan berkembang pada minggu-minggu selanjutnya. Namun, proses perkembangan ini tidak selalu terjadi secara normal, menimbulkan suatu kondisi yang disebut dengan *differences of sex development* (DSD). Klasifikasi DSD meliputi tiga bagian besar, yaitu DSD kromosom seks, DSD 46,XY, dan DSD 46,XX. Spektrum DSD ini cukup luas, dari yang tidak mengancam jiwa sampai yang mengancam jiwa seperti adrenal hiperplasia.

Identifikasi jenis kelamin ini perlu dilakukan sesegera mungkin setelah bayi baru lahir tentunya setelah pemeriksaan tanda-tanda vital. Pemeriksaan kelamin laki-laki meliputi penis, preputium, meatus uretra, skrotum, dan testis. Sementara pemeriksaan kelamin perempuan meliputi labia mayor, labia minor, klitoris, meatus uretra, dan vagina. Bentuk alat kelamin yang tidak jelas merupakan suatu dugaan adanya DSD. Penilaian jenis kelamin dapat diinterpretasikan dengan menggunakan skala Prader yang terdiri atas tujuh kondisi. Penilaian yang lain dapat dilakukan dengan *External Masculinization Score* (EMS) dengan skor 0–12. Pemeriksaan seks kromatin dapat dilakukan untuk melakukan skrining terhadap bayi yang mengalami DSD. Pemeriksaan seks kromatin berupa gambaran Barr Body dan Drum Stick. Layanan kesehatan primer berperan penting sebagai garda terdepan dalam hal deteksi dini bayi lahir dengan DSD serta merujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut agar pasien dapat ditatalaksana secara komprehensif. Apabila terjadi keraguan dalam menentukan jenis kelamin seorang bayi baru lahir, sebaiknya penetapan jenis kelamin ini ditunda sementara waktu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Agustinus, I'tishom R, Pramesti M. Embriologi organ seks dan reroduksi pria. In: Biologi Reproduksi Pria Surabaya. Surabaya: Airlangga University Press; 2018. p. 1.

2. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(7):415–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>
3. Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: A study of 194 cases. *Endocr Connect*. 2018;7(2):364–71.
4. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex*. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):e488-500.
5. Baets J, Dierick I, Groote CC, Ende J van den, Martin J-J, Geens K, et al. Peripheral neuropathy and 46XY gonadal dysgenesis: A heterogeneous entity. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009 Feb 1;19(2):172–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2008.11.006>
6. Gropman A, Samango-Sprouse CA. Neurocognitive variance and neurological underpinnings of the X and Y chromosomal variations. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* [Internet]. 2013 Feb 15;163(1):35–43. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31352>
7. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017/11/22. 2018 Apr;48:90–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503125>
8. Indyk JA. Disorders/differences of sex development (DSDs) for primary care: the approach to the infant with ambiguous genitalia. *Transl Pediatr* [Internet]. 2017 Oct;6(4):323–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184813>
9. Favorito LA, Sampaio FJB. Testicular migration chronology: Do the right and the left testes migrate at the same time? *Analysis of 164 human fetuses*. *BJU Int*. 2014;113(4):650–3.
10. Shahid SK. Phimosis in children. *ISRN Urol* [Internet]. 2012/03/05. 2012;2012:707329. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002427>
11. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology. *Arab J Urol* [Internet]. 2013;11(1):27–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2012.11.008>

12. Mor N, Merlob P, Reisner SH. Tags and Bands of the Female External Genitalia in the Newborn Infant. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 1983 Feb 1;22(2):122–4. Available from: <https://doi.org/10.1177/000992288302200206>
13. Berenson A, Heger A, Andrews S. Appearance of the hymen in newborns. *Pediatrics*. 1991;87(4):458–65.
14. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):771–88.
15. Çetinkaya M, Özen S, Uslu S, Gönç N, Acunas B, Akıncı A, et al. Diagnostic and therapeutic approach in newborns with ambiguous genitalia with disorder of sex development: consensus report of Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies. *Turk Pediatr Ars* [Internet]. 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S198–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236033>
16. Quigley CA, de Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen Receptor Defects: Historical, Clinical, and Molecular Perspectives\*. *Endocr Rev* [Internet]. 1995 Jun 1;16(3):271–321. Available from: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271>
17. Hindmarsh PC, Geertsma K. How Males and Females Develop. In: *Congenital Adrenal Hyperplasia: A Comprehensive Guide*. 1st ed. London: Academic Press; 2017. p. 26.
18. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia [Internet]. Vol. 89, *Archives of Disease in Childhood*. 2004. p. 401–7. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2002.011312>
19. Masui O, Heard E. RNA and protein actors in X-chromosome inactivation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2006;71:419–28.
20. Natekar PE, Desouza FM. Reactivation of inactive X chromosome in buccal smear of carcinoma of breast. *Indian J Hum Genet* [Internet]. 2008 Jan;14(1):7–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20300284>
21. Priyadharsini RA, Sabarinath T. Barr bodies in sex determination. *J Forensic Dent Sci* [Internet]. 2013 Jan;5(1):64–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23960419>

22. Tupakula S, Velichety , Subhadra devi, K T. Sexual Dimorphism in Morphology and Morphometry of Neutrophil Drumsticks. *Int J Anat Res.* 2014;2(4):720–6.
23. Davidson WM, Smith DR. A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. *Br Med J.* 1954;2(4878):6–8.
24. Chatterjee S. Reliability of sexual dimorphism in blood. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2014;58(4):400–2.
25. Htwe TT, Anis S, Nurul A, Syuhada A, Zafira N, Ismail S. Detection of nuclear appendage in peripheral blood neutrophil leukocytes for sex. *Asian J Med Heal Sci.* 2019;2(2):23–9.
26. Mittwoch U. The Incidence of Drumsticks in Patients with Three X Chromosomes. *Cytogenet Genome Res* [Internet]. 1963;2(1):24–33. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000129762>



# SKRINING HIPOTIROID KONGENITAL SEBAGAI STRATEGI PENCEGAHAN GANGGUAN DISABILITAS INTELEKTUAL PADA ANAK

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Yuni Hisbiyah

## 3.1 PENDAHULUAN

Hormon tiroid sangat penting untuk perkembangan sistem saraf pusat bahkan sejak bayi di dalam rahim. Kondisi hipotiroid kongenital sangat berisiko mengganggu perkembangan otak dan intelektual anak. Data menunjukkan bahwa lebih dari 1,7 juta orang di Indonesia berpotensi mengalami gangguan tiroid. Kasus positif gangguan tiroid pada bayi yang baru lahir dilaporkan sebesar 1:2.736. Jumlah ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan rasio global, yaitu 1:3000 kelahiran. Sangat penting untuk melakukan skrining hipotiroid kongenital sebagai upaya pencegahan terjadinya hipotiroid kongenital.<sup>1</sup>

Salah satu upaya meningkatkan kualitas hidup anak adalah dengan melaksanakan pemeriksaan Skrining Hipotiroid Kongenital (SHK). Hal tersebut sudah tercantum dalam Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) No. 25 Tahun 2014 Tentang Upaya Kesehatan Anak, dan diperjelas secara teknis dengan Permenkes No. 78 Tahun 2014 tentang SHK. Permenkes tersebut menegaskan bahwa salah satu pelayanan kesehatan bayi baru lahir adalah skrining bayi baru lahir, yang dilakukan terhadap setiap bayi baru lahir oleh tenaga kesehatan, dan paling sedikit meliputi Skrining Hipotiroid Kongenital (SHK).<sup>2,3</sup>

## 3.2 AKSIS HIPOTALAMUS-HIPOFISIS-TIROID

Hormon ini penting untuk *brain development*, kerja otot, baik otot lurik atau polos, pertumbuhan lempeng epifisis, mengatur suhu, metabolisme



tubuh, dsb. Pada proses *release* dari otak, awalnya daerah hipotalamus akan menghasilkan TRH (*Thyroid Releasing Hormone*). TRH akan menstimulasi hipofisis untuk menghasilkan TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) dan menstimulasi *release* tiroksin dari kelenjar tiroid.<sup>4,5</sup>

Hipotiroid ini dapat terjadi sejak lahir (kongenital) atau *acquired* (didapat). Hipotiroid kongenital adalah kondisi di mana fungsi kelenjar tiroid pada anak menurun atau tidak berfungsi sejak lahir. Kelainan kelenjar tiroid ini bisa diikuti kelainan bentuk (anatomis) yang lebih kecil atau tidak terbentuk. Kelainan tiroid ini mengakibatkan pertumbuhan dan perkembangan fisik dan mental anak melambat. Hipotiroid yang didapat sebagian besar terjadi pada penyakit autoimun, misalnya Tiroiditis Hashimoto.<sup>6</sup>

Permasalahan hipotiroid merupakan masalah yang sangat penting. Jika tidak segera mendapat penanganan, bayi dengan hipotiroid kongenital akan mengalami gangguan tumbuh kembang hingga retardasi mental. Untuk diketahui, hormon tiroid memegang peran penting dalam perkembangan susunan saraf pusat di otak, mengatur panas tubuh, metabolisme, serta membantu jantung, otot, dan organ tubuh lainnya berfungsi dengan baik.<sup>6</sup>

### 3.3 HIPOTIROID KONGENITAL PRIMER

#### 3.3.1 Gejala

Lebih dari 95% bayi dengan hipotiroid kongenital tidak memperlihatkan gejala saat lahir. Walaupun ada, sangat samar dan tidak khas. Tanpa pengobatan, gejala akan semakin tampak dengan bertambahnya usia.<sup>7</sup>

Gejala dan tanda yang dapat muncul:<sup>8</sup>

1. *letargi* (aktivitas menurun);
2. *ikterus* (kuning);
3. makroglosi (lidah besar);
4. hernia umbilikal (bodong);
5. hidung pesek;
6. konstipasi;

7. kulit kering;
8. *skin mottling (cutis marmorata)*/burik;
9. mudah tersedak;
10. suara serak;
11. hipotoni (tonus otot menurun);
12. ubun-ubun melebar;
13. perut buncit;
14. mudah kedinginan (intoleransi terhadap dingin);
15. miksedema (wajah sembab);
16. *udem scrotum*.



**Gambar 3.1** Manifestasi klinis gejala hipotiroid kongenital: makroglosi, hernia umbilikal, kulit kering bersisik, edema skrotum.<sup>2</sup>

Jika sudah muncul gejala klinis, berarti telah terjadi retardasi mental. Untuk itu penting sekali dilakukan SHK pada semua bayi baru lahir sebelum timbulnya gejala klinis di atas karena makin lama gejala makin berat. Hambatan pertumbuhan dan perkembangan mulai tampak nyata pada umur 3–6 bulan dan gejala khas hipotiroid menjadi lebih jelas. Perkembangan

mental semakin terbelakang, terlambat duduk, dan berdiri serta tidak mampu belajar bicara.<sup>9</sup>

HK pada bayi baru lahir dapat bersifat menetap (permanen) maupun transien. Disebut sebagai HK transien bila setelah beberapa bulan atau beberapa tahun sejak kelahiran, kelenjar tiroid mampu memproduksi sendiri hormon tiroidnya sehingga pengobatan dapat dihentikan. HK permanen membutuhkan pengobatan seumur hidup dan penanganan khusus. Penderita HK permanen ini akan menjadi beban keluarga dan negara.<sup>10</sup> Untuk itu, penting sekali dilakukan SHK pada semua bayi baru lahir sebelum timbulnya gejala klinis di atas, karena makin lama gejala makin berat.

Bila tidak segera dideteksi dan diobati, maka bayi akan mengalami kecacatan yang sangat merugikan kehidupan berikutnya. Anak akan mengalami gangguan pertumbuhan fisik secara keseluruhan, dan yang paling menyedihkan adalah perkembangan mental terbelakang yang tidak bisa dipulihkan. Keluarga yang memiliki anak dengan gangguan hipotiroid kongenital akan mendapat dampak secara ekonomi maupun psikososial. Anak dengan retardasi mental akan membebani keluarga secara ekonomi karena harus mendapat pendidikan, pengasuhan, dan pengawasan yang khusus. Secara psikososial, keluarga akan lebih rentan terhadap lingkungan sosial karena rendah diri dan menjadi stigma dalam keluarga dan masyarakat. Selain itu, produktivitas keluarga menurun karena harus mengasuh anak dengan hipotiroid kongenital.

Bila tidak dilakukan skrining pada setiap bayi baru lahir, negara akan menanggung beban biaya pendidikan maupun pengobatan terhadap kurang lebih 1600 bayi dengan hipotiroid kongenital setiap tahun. Jumlah penderita akan terakumulasi setiap tahunnya. Selanjutnya negara akan mengalami kerugian sumber daya manusia yang berkualitas untuk pembangunan bangsa.

### **3.3.2 Skrining Hipotiroid Kongenital**

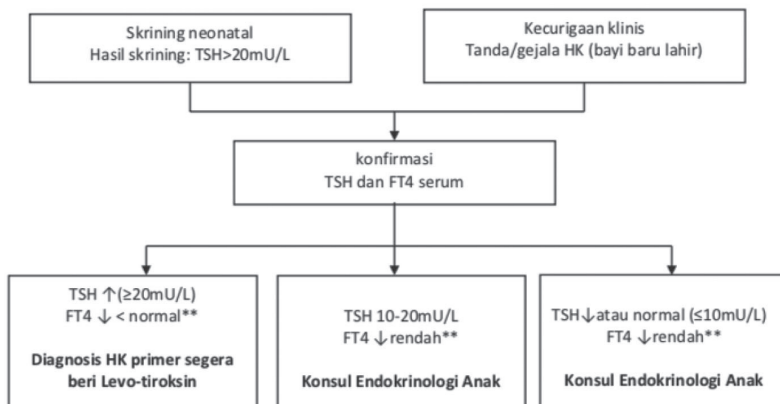
Skrining Hipotiroid Kongenital (SHK) adalah skrining/uji saring untuk memilah bayi yang menderita HK dari bayi yang bukan penderita. SHK

bukan hanya melakukan tes laboratorium, tetapi merupakan suatu sistem dengan mengintegrasikan proses/prosedur maupun individu yang terlibat, yaitu manajemen puskesmas/rumah sakit, penanggung jawab program, petugas kesehatan, orang tua, masyarakat, pemerintah, dan pemerintah daerah. Sistem ini mencakup komponen Komunikasi, Informasi, Edukasi (KIE), pengambilan dan pemeriksaan spesimen, tindak lanjut hasil skrining, diagnosis, tata laksana, pemantauan kasus, pengorganisasian, dan monitoring-evaluasi program.<sup>3</sup>

Secara garis besar, dibedakan tiga tahapan utama yang sama pentingnya dalam pelaksanaan skrining yaitu,<sup>3</sup> 1) praskrining; 2) skrining; 3) pascaskrining.

Sebelum tes laboratorium, diperlukan sosialisasi, advokasi, dan edukasi termasuk pelatihan. Proses skrining, bagaimana prosedur yang benar, sensitivitas dan spesifisitas, validitas, pemantapan mutu (eksternal/internal). Tindak lanjut hasil tes, pemanggilan kembali bayi untuk tes konfirmasi, dilanjutkan diagnosis dan tata laksana pada kasus hasil tinggi HK.<sup>3</sup>

### Algoritma diagnostik hipotiroid kongenital



Catatan:

\*untuk yang tidak tersedia pemeriksaan FT4 dapat dilakukan pemeriksaan T4.

\*\*rendah dibawah nilai normal atau nilai standar laboratorium menurut umur.

**Gambar 3.2** Algoritma diagnostik hipotiroid kongenital.<sup>2</sup>

Pada bagian ini akan dibahas tentang KIE, proses skrining, dan tindak lanjut hasil skrining. Pembahasan tentang laboratorium, tata laksana kasus, dan pengorganisasian akan dibahas tersendiri.<sup>3</sup>

### 3.3.3 Komunikasi, Informasi, dan Edukasi (KIE)

Komunikasi, informasi, dan edukasi merupakan suatu proses berkelanjutan untuk menyampaikan kabar/berita dari komunikator kepada penerima pesan agar terjadi perubahan pengetahuan dan perilaku sesuai isi pesan yang disampaikan. Media KIE dapat berupa leaflet, video, poster, brosur, dan lain-lain.<sup>3</sup>

#### 1. Tujuan KIE

Tujuan KIE adalah timbulnya reaksi/respons positif pemangku kebijakan, tenaga kesehatan, orang tua, keluarga, dan masyarakat agar dapat melaksanakan SHK pada bayi baru lahir.<sup>3</sup>

#### 2. Prinsip KIE

Ada beberapa prinsip yang harus diperhatikan dalam pelaksanaan KIE. Penyampaian pesan harus dengan cara persuasif, dengan bahasa yang sederhana dan memperhatikan keadaan/kondisi lawan bicara.<sup>3</sup>

Isi pesan yang akan disampaikan terutama tentang keuntungan dan kerugian pada bayi jika memperoleh/tidak memperoleh SHK. Pesan yang disampaikan mengacu pada *leaflet*, brosur, dll. Sasaran KIE pada SHK: 1) ibu/orang tua/keluarga; 2) masyarakat luas; 3) tenaga kesehatan; 4) pemangku kebijakan.

## 3.4 PROSES SKRINING

Secara garis besar, skrining bayi baru lahir meliputi proses:

### 3.4.1 Persiapan

#### 1. Persiapan Bayi dan Keluarga

Memotivasi keluarga, ayah/ibu bayi baru lahir sangat penting. Penjelasan kepada orang tua tentang skrining pada bayi baru lahir

dengan pengambilan tetes darah tumit bayi dan keuntungan skrining ini bagi masa depan bayi akan mendorong orang tua untuk mau melakukan skrining bagi bayinya.<sup>3</sup>

## 2. Persetujuan/Penolakan

### 1) Persetujuan (*informed consent*)

Persetujuan (*informed consent*) tidak perlu tertulis khusus, tetapi dicantumkan bersama-sama dengan persetujuan tindakan medis lain pada saat bayi masuk ke ruang perawatan bayi.

### 2) Penolakan (*dissent consent/refusal consent*)

Bila tindakan pengambilan darah pada BBL ditolak, maka orang tua harus menandatangani formulir penolakan. Hal ini dilakukan agar jika di kemudian hari didapati bayi yang bersangkutan menderita HK, orang tua tidak akan menuntut atau menyalahkan tenaga kesehatan dan/atau fasilitas pelayanan kesehatan. Contoh formulir penolakan dapat dilihat pada formulir.<sup>1</sup>

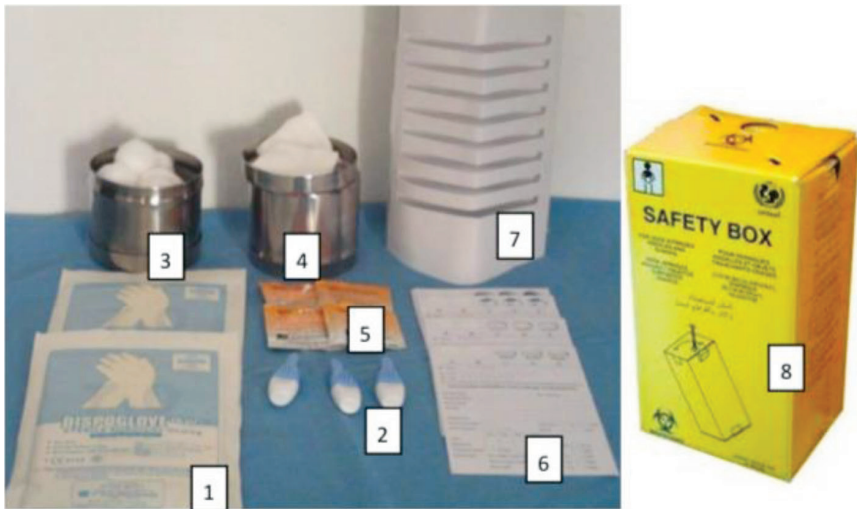
Formulir ini harus disimpan pada rekam medis bayi. Bila kelahiran dilakukan di rumah, bidan/penolong persalinan harus tetap meminta orang tua menandatangani atau membubuhkan cap jempol pada formulir “penolakan” yang dibawa dan harus disimpan dalam arsip di fasilitas pelayanan kesehatan tempatnya bekerja. Penolakan dapat terjadi terhadap skrining maupun tes konfirmasi. Jumlah penolakan tindakan pengambilan spesimen darah dan formulirnya harus dilaporkan secara berjenjang pada koordinator. Skrining BBL tingkat provinsi/kabupaten/kota, melalui koordinator tingkat puskesmas setempat pada bulan berikutnya.

## 3. Persiapan Alat

Alat yang akan digunakan harus dipersiapkan terlebih dahulu.

Alat tersebut terdiri atas:

- Sarung tangan steril *non powder*;
- *Lancet*;
- Kotak limbah tajam/*safety box*;
- Kertas saring;
- Kapas;
- Alkohol 70% atau *alcohol swab*;
- Kasa steril;
- Rak pengering.



1. Sarung tangan steril, 2. Lancet, 3. Kapas,  
 4. Kertas saring, 5. Alkohol 70%, 6. Kasa steril,  
 7. Rak pengering, 8. Safety box limbah tajam

**Gambar 3.3** Alat dan bahan yang dibutuhkan untuk melakukan skrining hipotiroid kongenital.<sup>2</sup>

#### 4. Persiapan diri

Dalam melakukan pengambilan spesimen, petugas perlu memperhatikan hal-hal di bawah ini:

- Semua bercak darah berpotensi untuk menularkan infeksi. Oleh karena itu harus berhati-hati dalam penanganannya.

- Meja yang digunakan untuk alas menulis identitas pada kartu kertas saring harus diberi alas plastik atau laken dan harus diganti atau dicuci setiap hari. Hal ini perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya kontaminasi spesimen darah ke kertas saring lainnya.
- Gunakan alat pelindung diri (APD) saat penanganan spesimen.
- Sebelum dan setelah menangani spesimen, biasakan mencuci tangan memakai sabun dan air bersih mengalir,<sup>3</sup> sesuai prosedur Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) di tempat kerja.

### 3.4.2 Pengambilan Spesimen

Hal yang penting diperhatikan pada pengambilan spesimen ialah:<sup>3</sup>

- Waktu pengambilan (*timing*);
- Data/identitas bayi;
- Metode pengambilan;
- Pengiriman/transportasi;
- Kesalahan pada pengambilan spesimen.

#### a. Waktu (*timing*) Pengambilan Darah

Pengambilan spesimen darah yang paling ideal adalah ketika umur bayi 48 sampai 72 jam.<sup>3</sup>

#### b. Data/Identitas Bayi<sup>3</sup>

Isi identitas bayi dengan lengkap dan benar dalam kertas saring. Data yang kurang lengkap akan memperlambat penyampaian hasil tes.

Petunjuk umum pengisian identitas bayi pada kertas saring:

- Pastikan tangan pengisi data/pengambil spesimen darah bersih dan kering sebelum mengambil kartu informasi/kertas saring. Gunakan sarung tangan. Usahakan tangan tidak menyentuh bulatan pada kertas saring.
- Hindari pencemaran pada kertas saring seperti air, air teh, air kopi, minyak, susu, cairan antiseptik, bedak, dan/atau kotoran lain.



- Pastikan data ditulis lengkap dan hindari kesalahan menulis data. Bila data tidak lengkap dan salah, akan menghambat atau menunda kecepatan dalam pemberian hasil tes dan kesalahan interpretasi.
- Isi data pasien dengan *ballpoint* warna hitam/biru yang tidak luntur.
- Amankan kertas saring agar tidak kotor. Usahakan kertas saring tidak banyak disentuh petugas lain.
- Tuliskan seluruh data dengan jelas dan lengkap. Gunakan HURUF KAPITAL.

Petunjuk pengisian data demografi bayi dalam kertas saring. Harap diisi:

- Nama rumah sakit/rumah bersalin/puskesmas/klinik bidan
- Nomor rekam medis bayi
- Nama ibu, suku bangsa/etnis, dan nama bayi bila sudah ada
- Nama ayah, suku bangsa/etnis
- Alamat dengan jelas (nomor rumah, jalan/gang/blok/ RT/ RW, kode pos)
- Nomor telepon dan telepon seluler, atau nomor telepon yang dapat dihubungi. Lengkapi dengan *email* jika ada
- Dokter/petugas penanggung jawab beserta nomor telepon selulernya
- Kembar atau tidak, beri tanda  $\surd$  pada kotak yang disediakan. Bila kembar, beri tanda  $\surd$  sesuai jumlah kembar
- Umur kehamilan dalam minggu
- Prematur atau tidak
- Jenis kelamin, beri tanda  $\surd$  pada kotak yang disediakan
- Berat badan dalam gram, pilih prematur atau tidak
- Data lahir:
  - Tanggal 2 digit (contoh tanggal 2 → 02)
  - Bulan 2 digit (contoh bulan Maret → 03, Desember → 12)

- Tahun 2 digit (contoh tahun 2006 → 06 , 2012 → 12)
- Data jam bayi lahir, jam:menit (contoh, 10:15)
- Data spesimen:
  - Tanggal/bulan/tahun, 2 digit  
(contoh: 8 Februari 2006 → 08/02/06)
  - Data jam diambil spesimen, jam:menit (contoh, 10:15)
  - Spesimen diambil dari darah tumit atau vena
- Keterangan lain, bila ada bisa ditambahkan:
  - Transfusi darah (ya/tidak)
  - Ibu minum obat anti tiroid saat hamil
  - Ada atau tidak kelainan bawaan pada bayi
  - Bayi sakit (dengan perawatan di NICU)
  - Bayi mendapat pengobatan atau tidak. Bila mendapat pengobatan, disebutkan

**PROGRAM SKRINING HIPOTIROID KONGENITAL**

Isilah setiap lingkaran dengan satu bercak darah hingga menyerap / tembus bagian belakang

Rumah sakit : \_\_\_\_\_ /No. Rekamd \_\_\_\_\_  
 Nama Ibu/Bayi : \_\_\_\_\_ /Suku \_\_\_\_\_  
 Nama Ayah : \_\_\_\_\_ /Suku \_\_\_\_\_  
 Alamat : \_\_\_\_\_  
 Telepon/HP : \_\_\_\_\_  
 Dokter Penanggung Jawab : \_\_\_\_\_ Tolp./HP \_\_\_\_\_  
 Kelahiran : Tanggal    Kembar 1  2  3   
 Umur kehamilan :  Minggu Prematur / BBLR : Ya  Tidak   
 Jenis Kelamin : L  P  Berat badan \_\_\_\_\_ Gram

Lahir	Jam	Tgl.	Bln.	Thn.	Darah diambil dari :
Spesimen					Tumit <input type="checkbox"/>
					Vena <input type="checkbox"/>

Keterangan :  
 Transfusi Darah : Ya  Tgl. .... / ..... / ..... Tidak   
 Ibu makan obat anti tiroid : Ya  Tidak   
 Bayi dengan kelainan bawaan / sindrom : Ya  Tidak   
 Bayi sakit : Ya  Tidak   
 Obat untuk bayi: Ya  Tidak   
 Sebutkan \_\_\_\_\_

No. TSH :   
 No. Lab. :

Instruksi Singkat Pengambilan Darah :

1. Pastikan tumit hangat
2. Bersihkan dengan alkohol
3. Keringkan
4. Pijat daerah sekitar tumit
5. Lakukan tusukan pada area yang ditentukan (Lihat gambar)
6. Hapus tetesan pertama
7. Buat tetesan kedua sampai bulat besar dan menggantung
8. Jatuhkan satu tetes pada lingkaran kertas saring

Catatan :  
 Tiap tetesan harus menembus bagian belakang kertas saring

Boleh  
 Tidak  
 Boleh

**Gambar 3.4** Contoh kertas saring yang sudah dislipkan pada kartu informasi yang berisi data demografi bayi dan ditetesi darah pada kedua bulatannya. Tampak depan dan tampak belakang.<sup>2</sup>

### c. Metode dan Tempat Pengambilan Darah

Teknik pengambilan darah yang digunakan adalah melalui tumit bayi (*heel prick*). Teknik ini adalah cara yang sangat dianjurkan dan paling banyak dilakukan di seluruh dunia. Darah yang keluar diteteskan pada kertas saring khusus sampai bulatan kertas penuh terisi darah, kemudian setelah kering dikirim ke laboratorium SHK.<sup>3</sup>

Prosedur pengambilan spesimen darah melalui tahapan berikut:

- Cuci tangan menggunakan sabun dengan air bersih mengalir dan menggunakan sarung tangan
- Hangatkan tumit bayi yang akan ditusuk dengan cara:
  - Menggosok-gosok dengan jari, atau;
  - Menempelkan handuk hangat (perhatikan suhu yang tepat), atau;
  - Menempelkan penghangat elektrik, atau;
  - Dihangatkan dengan penghangat bayi/*baby warmer*/ lampu pemancar panas/ *radiant warmer*.
- Supaya aliran darah lebih lancar, posisikan kaki lebih rendah dari kepala bayi
- Agar bayi lebih tenang, pengambilan spesimen dilakukan sambil disusui ibunya atau dengan perlekatan kulit bayi dengan kulit ibu (*skin to skin contact*)
- Tentukan lokasi penusukan, yaitu bagian lateral tumit kiri atau kanan sesuai daerah berwarna merah (Gambar 3.5)



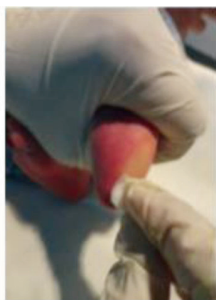
Gambar 1



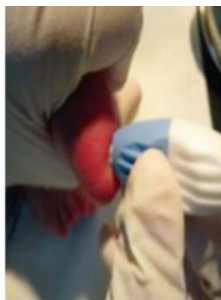
Gambar 2

**Gambar 3.5** Area tempat penusukan untuk melakukan pemeriksaan.<sup>2</sup>

- Bersihkan daerah yang akan ditusuk dengan antiseptik kapas alkohol 70%, biarkan kering (Gambar 3.6)
- Tusuk tumit dengan lanset steril sekali pakai dengan kedalaman 2 mm. Gunakan lanset dengan ujung berbentuk pisau (*blade tip lancet*) (Gambar 3.6)



Gambar 3



Gambar 4a



**Gambar 3.6** Macam-macam lanset dengan ujung pipih (*blade tip lancet*).<sup>3</sup>

- Setelah tumit ditusuk, usap tetes darah pertama dengan kain kasa steril (Gambar 3.7)
- Kemudian lakukan pijatan lembut sehingga terbentuk tetes darah yang cukup besar Hindarkan gerakan memeras karena akan mengakibatkan hemolisis atau darah tercampur cairan jaringan (Gambar 3.7).



Gambar 5



Gambar 6

**Gambar 3.7** Cara meneteskan darah pada kertas saring.<sup>2</sup>

- Selanjutnya teteskan darah ke tengah bulatan kertas saring sampai bulatan terisi penuh dan tembus kedua sisi. Hindarkan tetesan darah yang berlapis-lapis (*layering*). Ulangi meneteskan darah ke atas bulatan lain. Bila darah tidak cukup, lakukan tusukan di tempat terpisah dengan menggunakan lanset baru (Gambar 3.8). Agar bisa diperiksa, dibutuhkan sedikitnya satu bulatan penuh spesimen darah kertas saring.
- Sesudah bulatan kertas saring terisi penuh, tekan bekas tusukan dengan kasa/kapas steril sambil mengangkat tumit bayi sampai berada di atas kepala bayi (Gambar 3.8). Bekas tusukan diberi plester ataupun pembalut hanya jika diperlukan.



Gambar 7 setelah penusukan



Gambar 8. Kaki Bayi diangkat



**Gambar 3.8** Contoh bercak darah yang baik (kiri). Proses pengeringan spesimen pada rak pengeringan (kanan).<sup>2</sup>



**Gambar 3.9** Menyusun kertas saring dengan berselang-seling.<sup>2</sup>

Kertas saring dapat dikirim pada laboratorium senter skrining. Hasil positif perlu mendapat *follow-up*.

### 3.5 RINGKASAN

SHK dan terapi dini akan membantu penderita hipotiroid kongenital bisa tumbuh dan berkembang seperti anak-anak lainnya. Pemerintah mengeluarkan Permenkes Nomor 25 Tahun 2014 Tentang Upaya Kesehatan Anak, serta Permenkes Nomor 78 Tahun 2014 Tentang Skrining Hipotiroid Kongenital. Dengan adanya SHK ini diharapkan kasus hipotiroid kongenital primer dapat terdeteksi lebih awal sehingga morbiditasnya dapat diturunkan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015. *Infodatin Situasi dan Analisis Penyakit Tiroid*. 1-7.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 25 Tahun 2014*.1-88.
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 78 Tahun 2014 tentang Skrinning Hipotiroid Kongenital*. 1-73.
4. Dev, N., Sankar, J & Vinay, MV, 2020. Functions of Thyroid Hormones, *Researchgate*. 1-23.
5. Fisher, D. A & Grueters, A, 2021. *Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant. Pediatric Endocrinology*, Elsevier, Amsterdam. 199-226.
6. Kappy, MS., Allen, DB & Geffber, ME, 2010. Pediatric Practice Endocrinology.60-69
7. Rastogi, M. V & Lafranchi, S. H, 2010. Congenital Hypothyroidism, *BioMed central*. 1–22.
8. Zacharin, M, 2010. *Practical Pediatric Endocrinology in a Limited Resource Setting*. Elsevier, Amsterdam.12-17.
9. Gland, T. & The, N. G, 2011. Thyroid Hormones and Growth in Health and Disease, *J Clin Res Ped Endo*. **3**: 51–55.
10. Oron, T., Lazar, L., Ben-Yishai, S., Tenenbaum, A., Yackobovitch-gavan, M., Meyerovitch, J., Phillip, M., Lebenthal, Y, 2018. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables, *Clinical Research Article*. 103: 4428–4436.

# DETEKSI DINI TULI GENETIK

Puguh Setyo Nugroho

## 4.1 PENDAHULUAN

Gangguan pendengaran merupakan kelainan sensorik yang paling sering terjadi pada manusia. Prevalensi gangguan pendengaran bawaan pada bayi baru lahir adalah sekitar 1–3 kasus per 1.000 dan pada kurang lebih 60% kasus didapatkan saat fase *prelingual*. Fase *prelingual* adalah gangguan pendengaran yang didapatkan sebelum fase perkembangan bicara, yaitu usia 2–3 tahun dan sering disebabkan oleh faktor kongenital. Satu dari 1.000 orang anak akan menjadi tuli sebelum dewasa. Pada usia 60 tahun ke atas, kemungkinan gangguan pendengaran meningkat sampai dengan 50%, kondisi tersebut juga dipengaruhi oleh faktor genetik.<sup>1</sup>

Gangguan pendengaran dapat disebabkan oleh banyak faktor penyebab dan memengaruhi kualitas hidup. Saat ini tingkat gangguan pendengaran sekunder akibat penyebab lingkungan menurun sehingga faktor genetik harus ditelusuri. Kemajuan dalam pemeriksaan biologi molekuler faktor genetik telah meningkatkan deteksi dan intervensi dini pada penderita dengan gangguan pendengaran. Teknologi implan koklea pada penderita dengan gangguan pendengaran yang berat menghasilkan keterampilan berbahasa dan komunikasi yang baik sehingga memahami kerangka komprehensif yang mendasari penyebab gangguan pendengaran dan manajemen penatalaksanaan gangguan pendengaran perlu dilakukan.<sup>2</sup>

## 4.2 DEFINISI

Gangguan pendengaran disebabkan oleh hambatan di telinga luar, tengah, atau dalam yang menyebabkan hambatan gelombang suara masuk ke dalam



liang telinga sampai ke batang otak. Gangguan pendengaran diklasifikasikan berdasarkan jenis, onset, tingkat keparahan, dan frekuensi.<sup>3</sup>

Jenis gangguan pendengaran dibedakan menjadi tuli konduktif (*Conductive Hearing Loss/CHL*) yang terjadi akibat kelainan pada telinga luar dan/atau tulang-tulang pendengaran di telinga tengah. Tuli sensorineural (*Sensorineural Hearing Loss/SNHL*) terjadi akibat kerusakan struktur dalam telinga dalam. Tuli campuran (*Mix Hearing Loss*) adalah kombinasi tuli konduktif dan sensorineural serta disfungsi pendengaran pusat karena disebabkan oleh kerusakan atau disfungsi pada tingkat saraf kranial kedelapan, batang otak, atau korteks serebral.<sup>4</sup>

Onset gangguan pendengaran dapat terjadi saat fase prabahasa (*prelingual*) yang muncul sebelum perkembangan proses berbicara dan berbahasa, yaitu sebelum usia 2–3 tahun. Tuli kongenital adalah *prelingual*, tetapi tidak semua gangguan pendengaran prabahasa (*prelingual*) disebabkan oleh faktor genetik karena bisa disebabkan oleh faktor lingkungan. Sedangkan gangguan pendengaran pascabahasa (*postlingual*) terjadi setelah perkembangan bicara normal, yaitu setelah usia 2–3 tahun.<sup>4</sup> Gangguan pendengaran yang disebabkan oleh faktor genetik merupakan tuli sensorineural (*Sensorineural Hearing Loss/SNHL*). Klasifikasi tuli genetik secara umum dibedakan dengan tuli genetik sindromik dan nonsindromik.<sup>5</sup>

Derajat gangguan pendengaran terbagi menjadi ringan (>25–40 dB), sedang (>40–55 dB), sedang berat (>55–70 dB), berat (>70–90 dB), dan sangat berat (>90 dB).<sup>4</sup>

### 4.3 EPIDEMIOLOGI

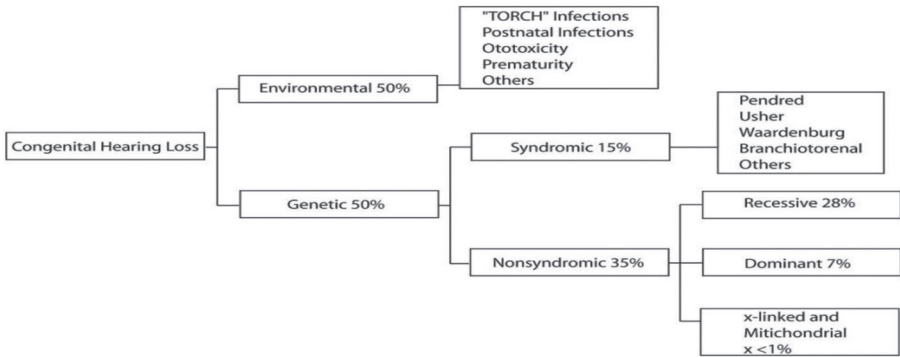
Gangguan pendengaran kongenital terjadi pada 1 bayi dari setiap 1.000 hingga 2.000 kelahiran. Lebih dari 50% dari semua kasus tuli *prelingual* dipengaruhi oleh faktor genetik, sedangkan 40% hingga 50% merupakan kasus sekunder akibat faktor lingkungan karena penyebab infeksi atau *iatrogenik* saat kehamilan dan persalinan. Tuli kongenital karena faktor genetik dibagi menjadi tuli genetik sindromik yang dapat terjadi pada 15–

30 % kasus dan nonsindromik (70 %) dari gangguan pendengaran yang dipengaruhi oleh faktor genetik.<sup>1,5</sup>

Studi epidemiologi terkait faktor usia dan kontribusi faktor genetik terhadap gangguan pendengaran belum sepenuhnya diketahui karena didapatkan lebih dari 100 gen yang berpengaruh terhadap gangguan pendengaran. Kondisi tersebut dapat memberikan dampak gangguan pendengaran pada masyarakat, sehingga deteksi gangguan pendengaran sejak dini sangat perlu dilakukan agar gangguan pendengaran tersebut dapat ditangani secara dini dan tidak berdampak pada kehidupan sosial penderita karena hambatan komunikasi dan sosialisasi dalam kehidupan sehari-hari.<sup>6</sup>

#### 4.4 ETIOLOGI

Gangguan pendengaran dapat muncul saat fase *prelingual* dan *postlingual*, mayoritas terjadi pada fase *prelingual* yang merupakan tuli kongenital. Tuli kongenital adalah gangguan pendengaran yang terjadi bawaan sejak dalam kandungan. Tuli kongenital dapat disebabkan oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik menyebabkan tuli kongenital apabila didapatkan faktor keturunan dari jalur orang tua penderita. Sedangkan faktor lingkungan antara lain disebabkan oleh infeksi TORCHS, yaitu *Toxoplasma*, *Rubella*, *Citomegalo Virus*, *Herpes Simplex* saat kehamilan, kelainan anatomi kepala – leher, berat badan bayi lahir sangat rendah (kurang dari 1.500 gram), bayi mengalami *hiperbilirubinemia* atau bayi kuning, bayi mengalami asfiksia berat saat persalinan, pemberian obat ototoksik saat kehamilan, penggunaan ventilasi mekanik lebih dari 5 hari pada bayi, serta bayi mengalami meningitis bakterial (Gambar 4.1).<sup>1,5,7-9</sup>

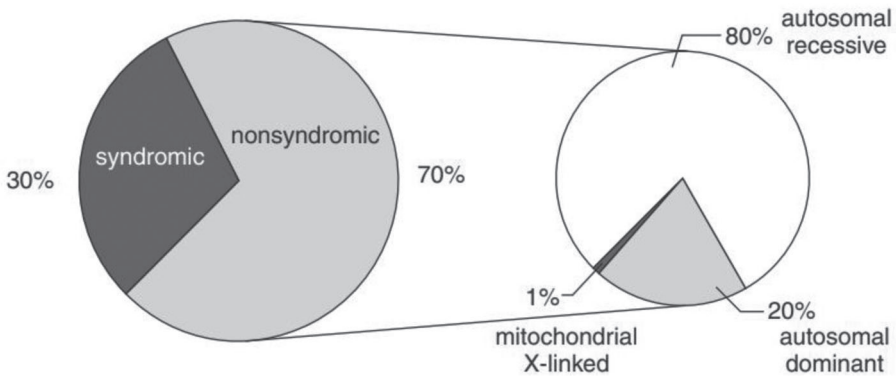


**Gambar 4.1** Etiologi tuli kongenital.<sup>1</sup>

Gangguan pendengaran yang didapat pada orang dewasa paling sering dikaitkan dengan faktor lingkungan, yaitu paparan kebisingan. Kerentanan terhadap gangguan pendengaran kemungkinan besar merupakan interaksi faktor lingkungan dan faktor genetik. Sepuluh persen populasi mengalami gangguan pendengaran yang cukup parah sehingga mengganggu komunikasi, dan kondisi ini meningkat menjadi 40% pada individu berusia lebih dari 65 tahun.<sup>1,10</sup>

Interaksi dan pengaruh faktor genetik dan faktor lingkungan juga dapat menyebabkan gangguan pendengaran. Ototoksitas yang diinduksi aminoglikosida terjadi karena dipengaruhi aspek genetik, yaitu mutasi DNA mitokondria 1555 A-ke-G.<sup>1,5</sup>

Etiologi gangguan pendengaran karena faktor genetik dibedakan menjadi dua, yaitu sindromik dan nonsindromik. Sindromik disebabkan antara lain oleh sindrom *Pendred*, sindrom *Usher*, sindrom *Waardenburg*, sindrom *Branchiorenal*, sindrom *Stickler*, sindrom *Jervell* dan *Lange-Nielsen*, dan lain lain. Nonsindromik disebabkan oleh gen yang bersifat autosomal resesif, autosomal dominan, dan *x-linked* mitokondria yaitu melalui garis keturunan ibu (Gambar 4.2).<sup>6,11</sup>



**Gambar 4.2** Tuli kongenital karena faktor genetik.<sup>1,2</sup>

Sebagian besar tuli genetik yang didiagnosis pada masa bayi dan anak usia dini bersifat nonsindromik autosomal resesif dengan pewarisan di lokus DFNB1 dengan mutasi pada GJB2 dan/atau GJB6, yang masing-masing mengode protein connexin 26 dan connexin 30, dan memberikan kontribusi sebesar 50% dari tuli genetik nonsindromik resesif autosomal.<sup>1,6,11</sup>

## 4.5 DIAGNOSIS

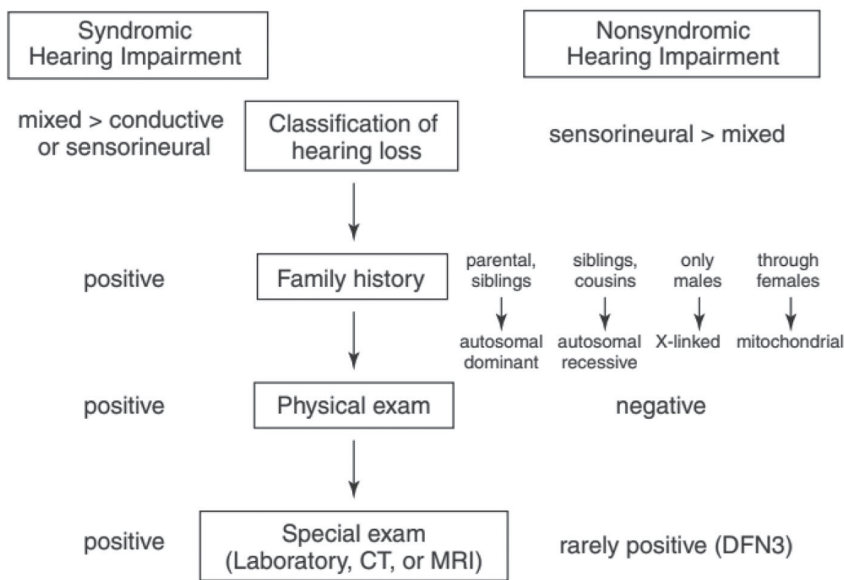
Diagnosis tuli bawaan ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan fungsi pendengaran, pemeriksaan radiologi, dan pemeriksaan genetik.

### 4.5.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Sebagian besar tuli genetik yang didiagnosis terjadi pada masa bayi dan anak usia dini atau dapat disebut sebagai tuli kongenital. Tuli kongenital adalah gangguan pendengaran yang terjadi bawaan sejak dalam kandungan. Masa emas perkembangan pendengaran pada anak adalah pada periode usia 2–3 tahun. Penegakan diagnosis gangguan pendengaran pada bayi baru lahir diharapkan sudah selesai sebelum usia 3 bulan sehingga bisa segera

mendapatkan tata laksana yang tepat saat usia 6 bulan karena seorang anak dapat belajar berbicara dan menirukan, diawali dengan kemampuan mendengar.<sup>7,12-14</sup>

Menegakkan diagnosis gangguan pendengaran yang disebabkan faktor genetik harus dibedakan dari penyebab nongenetik atau lingkungan agar intervensi yang diberikan tepat dan sesuai. Diagnosis gangguan pendengaran kongenital memerlukan penelusuran riwayat kehamilan, persalinan, pascapersalinan dan riwayat ketulian dalam keluarga, pemeriksaan fisik telinga dan organ lain, pemeriksaan audiologi, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi pemeriksaan radiologi *CT-scan* tulang temporal, serta pemeriksaan genetik molekuler. Mendiagnosis penyebab gangguan pendengaran secara spesifik dan tepat dapat memberikan informasi penting tentang prognostik, intervensi, dan kepentingan konseling genetik (Gambar 4.3).<sup>1,2,9,15,16</sup>



**Gambar 4.3** Alur pemeriksaan tuli genetik.<sup>2</sup>

Riwayat kehamilan dan persalinan yang memengaruhi gangguan pendengaran kongenital yang harus ditelusuri antara lain yaitu saat hamil

menderita infeksi TORCHS (*Toxoplasma*, *Rubella*, *Citomegalo Virus*, *Herpes Simplex*), kelainan anatomi kepala – leher, berat badan lahir sangat rendah (kurang dari 1500 gram), *hiperbilirubinemia* atau bayi kuning, asfiksia berat (saat lahir tidak menangis), pemberian obat ototoksik, ventilasi mekanik lebih dari 5 hari, serta meningitis bakterial. Riwayat keluarga dengan tuli kongenital pada tiga generasi harus ditelusuri untuk mencari pengaruh faktor genetik sebagai penyebab tuli kongenital.<sup>1,9,15,16</sup>

Bayi dan anak dalam usia perkembangan dicurigai memiliki gangguan pendengaran apabila tidak terkejut walaupun ada suara keras, bayi saat tidur tidak terganggu suara keras, responsif terhadap apa yang dilihat tetapi kurang responsif terhadap suara, anak dipanggil tidak menoleh, usia 6 bulan belum mengoceh, ucapan anak tidak benar dan tidak bermakna, saat usia 2–3 tahun belum dapat bicara, hanya memberikan respons terhadap suara dengan kekerasan tertentu, dan kemampuan bicara tidak berkembang sesuai usia.<sup>9,12,15</sup>

Deteksi dini tuli kongenital pada bayi baru lahir bertujuan untuk menyaring gangguan pendengaran segera setelah lahir atau sebelum keluar dari rumah sakit. Program tersebut termasuk tindak lanjut untuk mengonfirmasi gangguan pendengaran pada neonatus yang tidak lulus tes skrining awal sehingga intervensi dapat dimulai untuk mencegah keterlambatan penguasaan bahasa. Skrining deteksi tuli kongenital bisa dilakukan pada semua bayi baru lahir (*Universal Newborn Hearing Screening*) atau hanya pada bayi dengan risiko tinggi (*Targeted Newborn Hearing Screening*).<sup>9,12,15</sup>

Pemeriksaan fisik pada bayi, anak usia dini, dan pada dewasa dengan gangguan pendengaran yang tidak diketahui penyebabnya harus dilakukan secara cermat dan saksama. Tanda fisik yang dicari antara lain *branchial cleft pits*, kista atau fistula; *preauricular pits*, *telecanthus*, *heterochromia iridis*, *white forelock*, kelainan pigmentasi, *high myopia*, *pigmentary retinopathy*, goiter, kelainan kraniofasial, dan kelainan tulang. Pemeriksaan neurologis berupa fungsi vestibular dengan pemeriksaan organ mata juga harus dilakukan. Tujuan pemeriksaan fisik yang cermat terhadap pasien dan anggota keluarga

lainnya adalah untuk membuat diagnosis yang benar dan mencari peran faktor genetik yang berpengaruh terhadap gangguan pendengaran.<sup>1,2,13,17</sup>

Sindrom *Waardenburg* merupakan gangguan pendengaran sindrom autosomal dominan yang terbanyak, didapatkan tuli sensorineural nonprogresif *prelingual*, kerontokan disertai kelainan pigmentasi pada kulit, rambut terdapat jambul putih, dan mata terdapat *heterochromia iridis*. Sindrom *Branchio-Oto-Renal* adalah yang kedua terbanyak dari gangguan pendengaran autosomal dominan. Tipe tuli konduktif, sensorineural, atau campuran, didapatkan kista atau *branchial cleft pits*, malformasi telinga luar, *preauricular pits*, dan kelainan ginjal.

Sindrom Stickler adalah kelainan autosomal dominan yang mengakibatkan tuli sensorineural, celah langit-langit, miopia kongenital, dan displasia *spondyloepiphyseal* yang akhirnya mengarah pada osteoartritis. Sindrom *Pendred* adalah bentuk gangguan pendengaran sindrom autosomal resesif dengan tuli sensorineural, kelainan tulang temporal dan telinga bagian dalam, dan struma eutiroid. Struma muncul pada usia pubertas dengan kemungkinan sebesar 40% atau dewasa sebesar 60%. Gangguan pendengaran disebabkan oleh kelainan labirin tulang yang melebar yaitu *Mondini displasia*. Sindrom Usher ditandai dengan tuli sensorineural, retinitis pigmentosa, degenerasi retina progresif yang menyebabkan untuk kehilangan penglihatan pada masa remaja. Sindrom *Jervell dan Lange-Nielsen* ditandai dengan tuli sensorineural *prelingual* dan pemanjangan interval QT.<sup>1,13,18</sup>

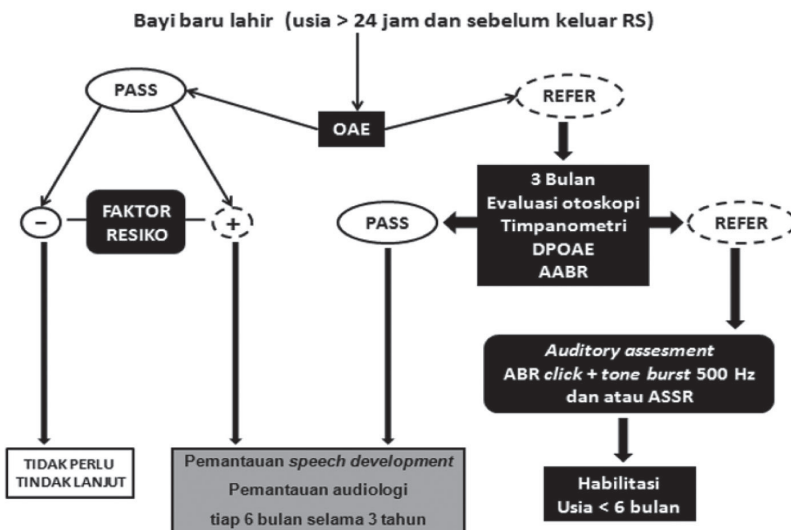
Tuli kongenital sindrom *x-linked* antara lain sindrom *Alport* dan Sindrom *Mohr-Tranebjaerg*. Sindrom *Alport* ditandai dengan tuli sensorineural *post-lingual* progresif, glomerulonefritis progresif, dan kelaian mata seperti *lenticonus anterior*. Sindrom *Mohr-Tranebjaerg* memberikan gambaran tuli sensorineural *postlingual* progresif, kelainan mata, distonia, patah tulang, dan keterbelakangan mental.<sup>1,13,18</sup>

Selain tuli genetik sindromik, tuli genetik juga disebabkan oleh tuli nonsindromik yang didapatkan pada 70% ketulian. Jenis ketulian meliputi nonsindromik autosomal dominan, nonsindromik autosomal resesif, serta nonsindromik *x-linked* mitokondria.<sup>6,11</sup>

## 4.5.2 Pemeriksaan Penunjang

### 1. Pemeriksaan Skrining

Skrining deteksi dini yang dapat dilakukan saat bayi baru lahir adalah dengan pemeriksaan *Otoacoustic Emission* (OAE). Pemeriksaan OAE bertujuan untuk menilai fungsi sel rambut luar (*Outer Hair Cell/ OHC*) rumah siput. Pemeriksaan OAE dilakukan pada bayi baru lahir dengan syarat terbentuk liang telinga. Hasil yang didapat adalah lulus atau *pass* atau tidak lulus atau *refer*. *Pass* berarti fungsi OHC saat pemeriksaan baik, dan bila *refer* belum tentu terjadi kerusakan pada OHC. *Refer* dapat disebabkan karena masih ada sisa cairan ketuban atau *probe* pemeriksaan yang kurang pas sehingga perlu diulang 1 bulan kemudian. Apabila hasil pemeriksaan masih *refer* saat diulang, perlu dilakukan pemeriksaan *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA). Tujuan pemeriksaan BERA untuk menilai fungsi pendengaran perifer, yaitu fungsi saraf pendengaran sampai batang otak. Serangkaian tes diagnostik pendengaran tersebut dilakukan sebelum usia 3 bulan dan intervensi dini dilakukan sebelum usia 6 bulan untuk semua bayi dengan gangguan pendengaran yang terkonfirmasi (Gambar 4.4).<sup>12,19-22</sup>



**Gambar 4.4** Alur skrining pendengaran bayi baru lahir.<sup>23</sup>



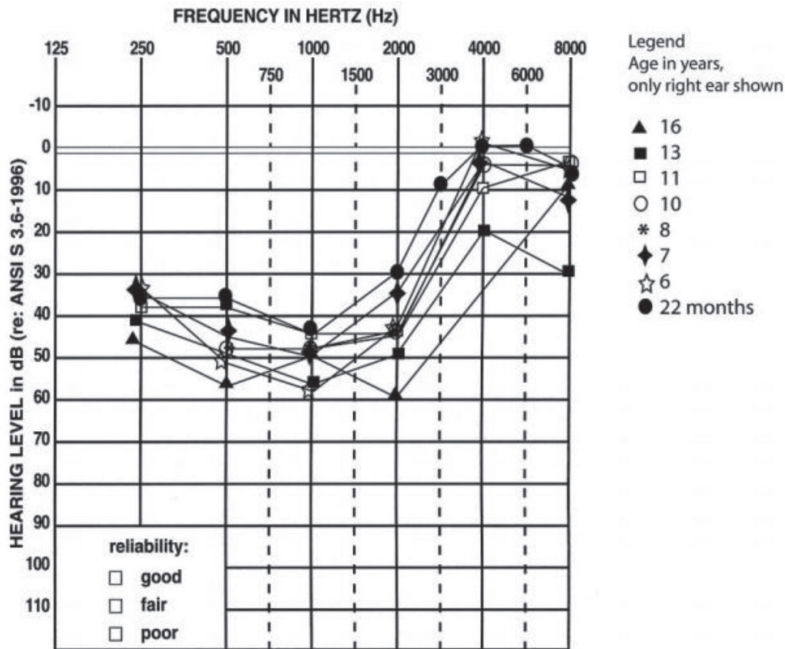
## 2. Pemeriksaan Fungsi Pendengaran

Pemeriksaan fungsi pendengaran yang dilakukan berupa OAE dan BERA merupakan pemeriksaan yang bersifat objektif dan dapat dilakukan pada usia berapapun. Pemeriksaan audiometri merupakan tes subjektif yang terdiri atas *behavioral testing* dan *pure tone audiometry* yang hanya dapat dilakukan pada usia tertentu. *Behavioral testing* terdiri atas *behavioral observation audiometry* dan *visual reinforcement audiometry*. *Behavioral observation audiometry* digunakan pada bayi sejak lahir sampai usia 6 bulan, sementara *visual reinforcement audiometry* digunakan pada anak usia 6 bulan sampai 2,5 tahun dan dapat memberikan hasil audiogram yang baik.<sup>19,23-26</sup>

*Play audiometry* digunakan untuk pemeriksaan pendengaran anak dari 2,5 sampai 5 tahun. *Pure tone audiometry* dapat digunakan untuk pemeriksaan pendengaran anak usia 5 tahun dan lebih tua serta dewasa.<sup>1</sup>

Pemeriksaan audiometri immitans antara lain timpanometri, pemeriksaan refleks akustik, dan refleks akustik *decay*. Audiometri immitans dilakukan untuk mengevaluasi sistem pendengaran perifer, yaitu tekanan telinga tengah, mobilitas membran timpani, fungsi tuba *Eustachius*, dan mobilitas tulang pendengaran telinga tengah.<sup>1,2,23</sup>

Profil audiogram hasil pemeriksaan audiometri memberikan gambaran yang khas pada kasus tuli genetik nonsindromik. Pemeriksaan audiometri juga harus dilakukan pada anggota keluarga yang lain. Gambaran komposit sering merupakan karakteristik penyebab genetik yang spesifik dari gangguan pendengaran autosomal dominan nonsindromik. Salah satu profil audiogram yang lebih khas dikaitkan dengan gangguan pendengaran DFNA6/14/38 disebabkan oleh mutasi pada WFS1 (Gambar 4.5).<sup>1,2,23</sup>



**Gambar 4.5** Gambaran audiogram penderita dengan tuli genetik.<sup>1</sup>

### 3. Pemeriksaan Radiologi

CT (*Computer Tomography*) scan adalah tes radiologi terbaik untuk evaluasi gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kelainan anatomi yaitu *Malformasi Mondini* yang menyebabkan pelebaran saluran vestibular. Pemeriksaan CT-scan tulang temporal juga dilakukan untuk mengevaluasi penyebab gangguan pendengaran yang mendadak dan progresif yang dapat disebabkan oleh anomali tulang temporal, neoplasma, penyakit imunologi, trauma, infeksi, penyakit *Lyme*, gangguan neurologi dan sirkulasi, serta penderita dengan dugaan sindrom *Pendred*. Selain pemeriksaan CT-scan, pemeriksaan MRI dengan kontras gadolinium juga dapat dikerjakan untuk evaluasi jaringan lunak atau saraf di dalam telinga dalam. Pemeriksaan USG ginjal dilakukan untuk pemeriksaan kelainan yang mungkin terkait dengan sindrom gangguan pendengaran seperti sindrom *Branchio-Oto-Renal*.<sup>1,2,6,13</sup>

#### 4. Pemeriksaan Genetik

Tes genetik dapat dilakukan untuk berbagai jenis tuli sindromik dan nonsindromik. Tes genetik GJB2 dan GJB6 mempunyai peran penting dalam diagnosis dan berguna untuk konseling genetik. Mutasi pada gen tersebut menyebabkan lebih dari 50% tuli nonsindromik resesif di banyak populasi dunia.<sup>1,2,11,13,27</sup>

*Displasia Mondini* dikaitkan dengan mutasi pada gen SLC26A4 dan POU3F4. Cukup banyak gen lain yang diketahui menyebabkan tuli nonsindromik walaupun tersedia tes genetik untuk sejumlah gen tersebut, karena jenisnya banyak dan kontribusinya yang relatif kecil terhadap ketulian sehingga tidak direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan rutin.<sup>1,2,13</sup>

#### 5. Pemeriksaan Prakelahiran

Diagnosis prenatal untuk beberapa bentuk gangguan pendengaran herediter secara teknis dimungkinkan dengan analisis DNA yang diekstraksi dari sel janin. Bahan janin dapat diperoleh dengan amniosentesis pada usia kehamilan 15 sampai 18 minggu atau pengambilan sampel *chorionic villus* pada usia kehamilan 10 sampai 12 minggu. Pemeriksaan ini dilakukan jika ada riwayat ketulian pada tiga generasi keluarga. Akan tetapi, indikasi intervensi terhadap hasil pemeriksaan masih menjadi perdebatan, apakah janin yang dikandung akan diterminasi atau menjadi persiapan penanganan pascakelahiran.<sup>1,2,13</sup>

#### 6. Konseling Genetik

Konseling genetik dan penilaian risiko tergantung pada penentuan yang akurat dari diagnosis genetik yang spesifik. Konseling genetik harus didukung dengan data tentang diagnosis yang spesifik, faktor risiko genetik, dan ekspresi GJB2 dan GJB6 serta gen lain yang berperan.<sup>1,2,13</sup>

Konseling genetik juga dilakukan untuk individu tuna rungu yang membutuhkan informasi tentang penyebab ketulian dan informasi tentang pencegahan agar tidak ada keturunan yang mengalami gangguan pendengaran.<sup>1,2,11,13</sup>

## 4.6 PENCEGAHAN GANGGUAN PENDENGARAN

Terapi yang ideal belum tentu memperbaiki gangguan pendengaran, sehingga perlu upaya pencegahan gangguan pendengaran dengan mengurangi aspek risiko dan aspek genetik. Upaya yang dapat dilaksanakan dengan program vaksinasi, edukasi faktor yang memperburuk seperti kebisingan, konseling genetic, dan edukasi pada populasi dengan prevalensi kekerabatan pada gangguan pendengaran yang didapat dan turun-temurun.<sup>1,2,5,13</sup>

## 4.7 PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan gangguan pendengaran kongenital dilakukan kolaborasi oleh dokter THT, ahli genetik, dokter anak, ahli saraf, dokter mata anak, dan guru pendidik tuna rungu. Deteksi dan intervensi dini sangat direkomendasikan untuk menghindari dampak yang tidak baik untuk perkembangan kehidupan selanjutnya, khususnya dalam aspek berbahasa, komunikasi, dan bersosialisasi. Inti dari penatalaksanaan adalah skrining, rehabilitasi, dan komunikasi.<sup>1,2,13</sup>

Program deteksi dini telah mengurangi usia rata-rata terdiagnosisnya gangguan pendengaran, dari usia 20–30 bulan menjadi usia 2–3 bulan dan cakupan skrining sekitar 93% dari semua bayi baru lahir bayi sebelum keluar dari rumah sakit. Bayi yang diintervensi tepat sebelum usia 6 bulan kehidupan memberikan hasil perkembangan bicara, bahasa, sosial, dan emosional yang sebanding dengan perkembangan fisik, dibandingkan jika tidak terdeteksi sampai setelah usia 6 bulan.<sup>1,2,13,14</sup>

Apabila bertahan hingga usia dua tahun, gangguan pendengaran akan memengaruhi proses membaca, berbicara, berbahasa, dan berkomunikasi seseorang. Intervensi harus dimulai sebelum usia 6 bulan untuk semua bayi dengan alat bantu dengar, perangkat *vibrotactile*, atau implan koklea untuk gangguan pendengaran berat. Pada beberapa sindrom gangguan pendengaran juga berpengaruh pada aspek kognitif sehingga intervensi gangguan pendengaran harus memperhatikan aspek kognitif dan psikologis penderita, tidak hanya aspek pendengaran saja.<sup>1,2,13</sup>

## 4.8 PROGNOSES

Gangguan pendengaran genetik sebagian besar menyebabkan tuli permanen. Beberapa kasus sindrom yaitu pada sindrom Waardenburg Tipe II dan Sindrom Usher Tipe III, gangguan pendengaran berlangsung secara progresif. Pada Sindrom Alport, gangguan pendengaran terjadi selama masa kanak-kanak saja.<sup>1,2,13</sup>

## 4.9 RINGKASAN

Gangguan pendengaran dapat dipengaruhi oleh aspek lingkungan dan genetik yang dapat terjadi saat fase *prelingual* dan *postlingual*. Gangguan pendengaran harus dideteksi sejak dini untuk mendapatkan intervensi sehingga mencegah terjadinya gangguan dalam perkembangan bicara, bahasa, dan komunikasi serta bersosialisasi. Gangguan pendengaran *prelingual* sering disebabkan oleh tuli kongenital yang harus terdeteksi sebelum usia 3 bulan dan mendapatkan intervensi di usia 6 bulan agar bisa menjalani masa emas perkembangan bicara dan berbahasa dengan baik pada periode usia 2–3 tahun. Gangguan pendengaran *postlingual* terjadi setelah masa perkembangan bicara dan bahasa juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan dan genetik. Modalitas intervensi gangguan pendengaran dengan alat bantu dengar, perangkat *vibrotactile*, atau implan koklea untuk gangguan pendengaran berat. Perkembangan aspek kognitif dan psikologis penderita harus diperhatikan selain aspek pendengaran sehingga inti dari penatalaksanaan adalah skrining, rehabilitasi, dan komunikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med.* 2007;9(7):393–408.
2. Gurtler Nicolas. Heredity Hearing Impairment. In: Lalwani AK, editor. *Current Diagnosis and Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2nd ed. New York; 2008. p. 697–704.

3. Dhingra PL, Dhingra S. Anatomy of Ear. In: PL D, S D, editors. *Diseases of Ear Nose and Throat and Head and Neck Surgery*. 7th ed. New Delhi: Elsevier; 2018. p. 3–14.
4. Alshuaib WB, Al-Kandari JM, Hasan SM. Classification of Hearing Loss. *Updat Hear Loss*. 2015;
5. Al-Kowari M, Espino-Guarch M. Genetics and Acquired Hearing Loss. *Geriatr Med Gerontol*. 2019;(July).
6. Rudman J, Liu XZ. Genetics of Hearing Loss. *Hear J*. 2019;72(4):6–7.
7. Korver AMH, Smith RJH, Camp G Van, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz M a K, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss HHS Public Access. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;3(0):1–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675031/pdf/nihms890984.pdf>
8. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: Current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6).
9. Ohl C, Dornier L, Czajka C, Chobaut JC, Tavernier L. Newborn hearing screening on infants at risk. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(12):1691–5.
10. Dawes P. Geriatric Audiology, second edition. *Int J Audiol*. 2015;54(6): 433–433.
11. Brewer C, King K. Genetic hearing loss. *Handb Clin Audiol*. 2014;5(March): 477–500.
12. Kanji A, Khoza-Shangase K, Moroe N. Newborn hearing screening protocols and their outcomes: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;115(June):104–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.09.026>
13. Smith RJH, Kochhar A, Friedman Rick A. Hereditary Hearing Impairment. In: B SJ, Wackym P Ashley, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 17th ed. Connecticut: People's Medical Publishing House; 2009. p. 289–303.
14. Patel H, Feldman M, Amit M, Cummings C, Gander S, Grueger B, et al. Universal newborn hearing screening. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2011;16(5):301–5.

15. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: Methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatr Res.* 2017;81(3):415–22.
16. Neumann K, Euler H, Chadha S, White K. A Survey on the Global Status of Newborn and Infant Hearing Screening. *J Early Hear Detect Interv.* 2020;5(2):63.
17. Smith RJH, Shearer AE. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview - GeneReviews™ - NCBI Bookshelf Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview - GeneReviews™ - NCBI Bookshelf. 1993;
18. Grundfast KM, Lalwani AK. Practical approach to diagnosis and management of hereditary hearing impairment (HHI). *Ear, Nose Throat J.* 1992;71(10):479–93.
19. Bussé AML, Mackey AR, Hoeve HLJ, Goedegebure A, Carr G, Uhlén IM, et al. Assessment of hearing screening programmes across 47 countries or regions I: provision of newborn hearing screening. *Int J Audiol* [Internet]. 2021;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1886350>
20. Hamam K, Purnami N. Newborns Hearing Screening With Otoacoustic Emissions and Auditory Brainstem Response. *J Community Med Public Heal Res.* 2020;1(1):1.
21. Akinpelu O V., Peleva E, Funnell WRJ, Daniel SJ. Otoacoustic emissions in newborn hearing screening: A systematic review of the effects of different protocols on test outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014;78(5):711–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.021>
22. Leite JN, Silva VS, Buzo BC. Otoacoustic emissions in newborns with mild and moderate perinatal hypoxia. *Codas.* 2016;28(2):93–8.
23. Nugroho PS, Purnami N, Perdana RF, Rosa F. *Kenali Tuli Lebih Awal*. 1st ed. Nugroho PS, Purnami N, editors. Surabaya: Pustaka Saga; 2020. 1–34 p.
24. Sreedharan T, C.R N, Sukumaran S, Vasu S. Role of Two Stage Otoacoustic Emissions Test for Screening of Hearing Impairment in High Risk Neonates - A Prospective Observational Study. *J Evid Based Med Healthc.* 2020;7(42):2404–8.

25. Jardim IDS, Mata CG, Mota R, Carvalho M De. Emissões otoacústicas evocadas por estímulos transientes e potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático na triagem auditiva neonatal Newborn hearing screening with transient evoked otoacoustic emissions and automatic. 2008;6(3):253–61.
26. Prieve B, Fitzgerald T. Otoacoustic emissions. *Handb Clin Audiol.* 2014; 357–79.
27. Longhitano SB, Brunoni D. Genetic hearing loss: A study of 228 Brazilian patients. *Genet Mol Biol.* 2000;23(1):25–7.





## EPILOG

**K**elainan genetik merupakan kelainan yang sampai saat ini belum dapat disembuhkan. Kelainan ini sangat banyak ragamnya dan jarang terjadi. Hal inilah yang sering membuat penderita kelainan ini tidak segera mendapat pertolongan. Penderita kelainan ini akan mengalami kelainannya seumur hidup. Deteksi Dini dapat membantu untuk mengenali kelainan ini sejak dari awal dan membantu penderita segera mendapat pertolongan. Penderita kelainan genetik yang mendapat pertolongan sejak awal akan dapat memperbaiki kondisi kelainannya dan membantu untuk meningkatkan kualitas hidupnya. Penerimaan keluarga dan lingkungan sekitar sangat membantu penderita untuk dapat hidup dengan lebih baik.

Bunga Rampai

**DETEKSI  
DINI  
KELAINAN  
GENETIK**



**A**irlangga  
**U**niversity  
**P**ress

ISBN 978-602-473-842-6



9 786024 738426