

---

# Karakteristik Sindrom Turner di Jakarta

\*I M Arimbawa, \*\*Jose RL Batubara, \*\*Bambang Tridjaya AAP, \*\*Aman B Pulungan

\* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

\*\* Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Sindrom Turner adalah kumpulan gejala dengan karakteristik fisik dan hilangnya satu kromosom X baik secara komplit maupun parsial, dan sering pula berupa sel mosaik.

**Tujuan.** Untuk mengetahui karakteristik pasien sindrom Turner yang meliputi kariotip, umur saat diagnosis, perawakan, kelainan penyerta, status pubertas, kadar *follicle stimulating hormone* (FSH), dan usia tulang.

**Metode.** Penelitian merupakan studi deskriptif. Data diperoleh dari Perkumpulan Turner Jakarta dan catatan medik pasien yang berkunjung ke Poliklinik Endokrin Anak RSCM dari tahun 1997-2006.

**Hasil.** Dari 20 kasus yang berhasil dikumpulkan, 17 di antaranya dengan kariotip 45,X, sisanya mosaik. Rerata umur saat diagnosis adalah 7,75 tahun (rentang 0-15 tahun); rerata berat lahir 2590 gram; perawakan pendek 18 pasien (18/20). Terdapat 8 pasien dengan kelainan penyerta yaitu 4 anak kelainan jantung, 3 gangguan telinga, dan 1 orang dengan hipertensi. Saat diagnosis tujuh pasien, mengalami pubertas terlambat. Rerata kadar FSH dari 16 pasien adalah 82,94 IU/liter (rentang 13,8-188 IU/liter). Data usia tulang (16 pasien) menunjukkan *retarded* (11 pasien), dan sisanya *average*.

**Kesimpulan.** Pada penelitian ini karakteristik utama sindrom Turner adalah kariotip 45,X dengan karakteristik fisik perawakan pendek dan pubertas terlambat disertai kelainan penyerta (**Sari Pediatri** 2008;9(6):386-90).

**Kata Kunci:** Sindrom Turner, kariotip, perawakan pendek, pubertas terlambat, kelainan penyerta.

Sindrom Turner (ST) adalah kumpulan gejala dengan karakteristik fisik dan hilangnya satu kromosom X baik secara komplit maupun parsial, dan sering pula berupa sel mosaik.<sup>1</sup>

Perawakan pendek (*short stature*) dan disgenesis gonad merupakan gambaran yang paling konsisten ditemukan pada ST.<sup>2</sup> *American Academy of Pediatrics* (AAP) telah membuat panduan evaluasi berkala kasus ST, baik evaluasi medik maupun psikososial.<sup>3</sup>

Sindrom Turner (ST) pertama kali dilaporkan pada tahun 1768 oleh seorang ahli anatomi Giovanni Morgagni, kemudian disusul Funkel (1902). Ulrich (1930) menguraikan secara lebih definitif dengan

---

## Alamat korespondensi

Dr. Bambang Tridjaya AAP, Sp.A(K). Divisi Endokrinologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. Telepon: 021-3100669. Fax.021-390 7743.

melakukan konfirmasi diagnosis lewat pemeriksaan kariotip. Namun sindrom ini baru diberi nama setelah Henry Turner (1938), seorang ahli endokrinologi asal Oklahoma menjelaskan 7 karakteristik fenotip sindrom ini.<sup>1,2</sup> Sindrom Turner (ST) merupakan kelainan kromosom seks yang paling sering pada wanita, terjadi pada kira-kira 3% dari seluruh wanita hamil. Saat ini, diperkirakan terdapat 50.000 sampai 75.000 pasien sindrom Turner di Amerika Serikat.<sup>4</sup> Lebih dari 99% janin dengan kariotip kromosom 45,X mengalami abortus spontan pada trimester pertama kehamilan atau dengan kata lain hanya 1 dari 100 embrio yang bertahan hingga aterm.<sup>1,4</sup> Angka prevalensi ST diperkirakan 1 dari setiap 2000-5000 kelahiran hidup bayi perempuan.<sup>1,3</sup>

Seorang spesialis anak harus familiar dengan karakteristik yang mengarah ST pada anak, yakni perawakan pendek, dengan gambaran stigmata somatik lainnya, seperti limfedema, *webbed neck*, *low posterior hairline*, dan *cubitus valgus*, tidak selalu disertai kelainan yang jelas sehingga sering tidak terdiagnosis pada masa bayi. Kasus ST baru dicurigai pada pertengahan masa anak-anak terutama karena perawakan pendek atau remaja dengan kegagalan mencapai pubertas spontan, dan bahkan pada masa dewasa karena abortus berulang.<sup>2,5</sup> Tinggi rerata pasien ST yang tidak diterapi adalah 143 cm, kira-kira 20 cm di bawah tinggi populasi normal atau 20 cm di bawah potensi tinggi genetik (PTG) kecuali pada wanita dengan gambaran kromosom mosaik.<sup>6,7</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai gambaran klinis, kariotip, status pubertas, kadar FSH dan usia tulang pasien ST.

## Metode

Penelitian merupakan studi deskriptif retrospektif, data diperoleh dari Perkumpulan Turner Jakarta (kuesioner disebarakan lewat *email*) dan dari catatan medik pasien yang berkunjung ke Poliklinik Endokrin Anak RSCM dari tahun 1997-2006. Data yang dicatat meliputi kariotip, umur saat diagnosis, tinggi badan/kurva pertumbuhan, berat badan lahir, kelainan-kelainan penyerta, status pubertas, kadar *follicle stimulating hormone* (FSH), dan usia tulang. Diagnosis ST ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kromosom. Data yang tidak lengkap (untuk yang diperoleh dari catatan medik) tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Definisi operasional variabel

1. Pubertas didefinisikan sebagai adanya perkembangan ciri-ciri seks sekunder yang terjadi pada umur 8-13 tahun pada anak perempuan.<sup>8</sup> Bila pubertas tidak timbul sampai umur 13 tahun, disebutkan sebagai pubertas terlambat.
2. Kurva pertumbuhan yang dipakai pada penelitian ini adalah CDC-NCHS 2000.
3. Kelainan penyerta ST yaitu kelainan tulang, seperti metakarpal pendek, *cubitus valgus*, atau leher yang pendek. Stigmata yang lain adalah kelainan jaringan lunak, kelainan organ-organ viseral (kelainan jantung, ginjal), serta kelainan-kelainan lain, seperti *multiple pigmented nevi*.<sup>1,2,3</sup>

## Hasil

Pasien yang memenuhi kriteria 20, dengan perincian 5 diperoleh dari Perkumpulan Turner Jakarta dan 15 dari catatan medik RSCM. Pada penelitian ini kadar FSH dan data usia tulang diperoleh pada 16 dari 20 pasien.

Kariotip ST yang ditemukan pada penelitian ini yaitu 45,X (17), dan yang lainnya (3) 45,X/46XY, 45,X,46,i(Xq), 46,X,IsoX (Tabel 1). Rerata umur saat diagnosis 7,75 tahun (rentang 0-15 tahun). Rerata berat lahir pasien 2590 gram. Seorang pasien didiagnosis saat umur kehamilan 18 minggu. Tabel 2 menunjukkan 18 pasien (18/20) dengan perawakan pendek (tinggi badan <persentil-3), sedangkan 2 pasien dengan tinggi badan  $\geq$ persentil-3 memiliki kariotip 45,X dan 45,X, 46,i(Xq).

Kelainan jantung yang didapatkan pada penelitian ini yaitu koartasio aorta (2), dekstrokardia (1), defek septum ventrikel (1) selain itu ditemukan juga gangguan telinga: tuli sensorineural (2) dan otitis media berulang (1), serta 1 orang menderita hipertensi dengan diagnosis adrenal insidentaloma (Tabel 3). Tabel 4

Tabel 1. Distribusi ST berdasarkan umur saat diagnosis pertama kali

Umur (tahun)	45,X	Lainnya	Jumlah
<1	4	1	5
1-13	8	1	9
>13	5	1	6
Jumlah	17	3	20

Tabel 2. Distribusi perawakan ST berdasarkan kromosom saat pertama kali didiagnosis.

Perawakan	45, X	Lain-lain*	Jumlah
< persentil-3	16	2	18
≥ persentil-3	1	1	2
Jumlah	17	3	20

\*Lain-lain: 45,X/46XY, 45,X, 46,i(Xq), 46,X, IsoX

Tabel 3. Distribusi ST berdasarkan kelainan penyerta

Penyakit penyerta	45,X	Lain-lain*	Jumlah
Tanpa kelainan	11	1	12
Kelainan jantung	3	1	4
Kelainan telinga	3	0	3
Hipertensi	0	1	1
Jumlah	17	3	20

\*Lainnya: 45,X/46XY, 45,X,46,i(Xq), 46,X,IsoX.

Tabel 4. Distribusi ST berdasarkan status pubertas pada saat diagnosis pertama kali.

Pubertas	45,X	Lain-lain*	Jumlah
Terlambat	6	1	7
Spontan	0	0	0
Belum	11	2	13
Jumlah	17	3	20

\* Lain-lain: 45,X/46XY, 45,X, 46,i(Xq), 46,X, IsoX.

menunjukkan 7 pasien dengan pubertas terlambat saat diagnosis, dan tidak ada yang mengalami pubertas spontan.

Ditemukan, rerata kadar FSH (16) adalah 82,94 IU/liter (rentang 13,8-188), hanya 1 pasien dengan kadar FSH 13,8 IU/liter (N 1,36-17,06). Dari data usia tulang (16), 11 pasien dengan *bone age retarded* dan 5 dengan *average*.

## Diskusi

Diagnosis ST dibuat berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang, didukung pemeriksaan kariotip. Kira-kira separuh ST mempunyai X monosomi (45,X), 5 sampai 10 persen mempunyai suatu duplikasi (isokromosom) lengan panjang dari

satu X (46,X,i(Xq)), dan 30% mempunyai tipe mosaik, seringkali 45,X/46,XX atau 45,X/46,X,iso(Xq). Bentuk mosaik lain yang lebih jarang seperti 45,X/46,XY dan 45,X/47,XXX.<sup>9,10</sup> Mekanisme hilangnya atau kelainan pada kromosom belum diketahui. Pada penelitian ini, dari 20 pasien ST, kariotip terbanyak yang ditemukan adalah 45,X (17/20 pasien) dan yang lainnya (3) masing-masing 45,X/46XY, 45,X,46,i(Xq), 46,X,IsoX.

Terdapat beberapa korelasi antara gambaran sitogenetik dengan fenotip ST.<sup>2,10</sup> Kariotip monosomi 45,X dihubungkan dengan fenotip berat, dengan insiden kelainan jantung dan ginjal yang paling tinggi, dan bila ditemukan pada bayi paling sering dengan limfedema kongenital.<sup>2</sup> Pasien dengan kariotip 45,X/46,XX atau 45,X/47,XXX dihubungkan dengan fenotip ringan.<sup>2,10</sup> Didapatkan 1 pasien dengan kariotip 45,X/46XY, dan telah dilakukan reseksi pada kedua ovariumnya saat pasien berumur 2 tahun 9 bulan. Hal ini tentu menjadi perhatian mengingat materi kromosom Y dapat ditemukan pada 12,2% pasien ST. Bila didapatkan kromosom Y, dipertimbangkan untuk dilakukan gonadektomi profilaksis, karena 7-10% mempunyai risiko berkembang menjadi gonadoblastoma atau disgerminoma.<sup>3,10</sup>

Rerata usia ST saat diagnosis 7,75 tahun. Massa dkk,<sup>11</sup> mendapatkan umur median saat diagnosis ST di Belgia 6,6 tahun, dan secara signifikan lebih awal dari umur saat diagnosis dekade sebelumnya. Kasus TS dengan kariotip selain 45,X menunjukkan lebih banyak keterlambatan diagnosis karena lebih sedikit stigmata penyerta yang muncul, meskipun tinggi akhir menurun dalam derajat yang sama dengan TS 45,X.<sup>12,13</sup> Mengingat prevalensi ST cukup tinggi (1 dari setiap 2000 kelahiran hidup bayi perempuan), diperlukan juga kemajuan dalam diagnosis prenatal dan genetik seperti anjuran dari AAP.<sup>3</sup> Kasus ST dapat didiagnosis prenatal melalui pemeriksaan USG apabila ditemukan edema atau higroma. Pemeriksaan USG dapat mendeteksi defek jantung, kelainan ginjal, retardasi pertumbuhan, tungkai bawah pendek yang berhubungan dengan ST.<sup>3,4</sup> Dengan diagnosis awal, konseling pada keluarga dapat segera diberikan oleh ahli genetik, endokrinologi anak atau dokter yang mempunyai pengetahuan tentang ST. Selanjutnya kita bisa melakukan pemantauan kesehatan secara bertahap dari sejak lahir sampai menginjak usia dewasa awal.<sup>3</sup>

Perawakan pendek adalah satu-satunya karakteristik klinis yang konsisten ditemukan pada pasien

ST dengan kariotip 45,X atau pada lebih dari 96% pasien dengan tipe mosaik/stuktur kromosom X abnormal.<sup>2</sup> Rerata tinggi ST wanita dewasa ras Kaukasian yang tidak diterapi antara 143-147 cm.<sup>2</sup> Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pertumbuhan yang terlambat terjadi karena adanya keadaan haploinsufisiensi gen *short stature homeobox* (SHOX) yang berlokasi pada kromosom Y dan Xp.<sup>10,14</sup> Karakteristik pertumbuhan lambat pada ST sudah terjadi saat intra uterin. Pertumbuhan yang lambatpun terjadi selama masa bayi dan anak, serta tidak terjadi laju pertumbuhan saat pubertas.<sup>3,10</sup> Dari 20 pasien, 18 dengan perawakan pendek (18/20) hanya 2 orang dengan tinggi badan  $\geq$ persentil-3, 1 orang dengan kariotip 45,X, yang saat kunjungan terakhir berumur 2 tahun 6 bulan, dan 1 orang lainnya dengan kariotip X,46,i(Xq). Rerata berat lahir pasien 2590 gram.

Deteksi terhadap kelainan jantung dan ginjal harus segera dilakukan setelah diagnosis ST ditegakkan. Secara keseluruhan kelainan jantung kongenital pada ST sekitar 17%-45%.<sup>10</sup> Kelainan kardiovaskular yang terjadi secara tipikal melibatkan jantung kiri. Katup aorta bikuspid merupakan kelainan yang paling sering, diikuti koartasio aorta (30%) dan kelainan ini lebih sering terjadi pada kariotip 45,X.<sup>3,5</sup> Kelainan lain yang dapat ditemui adalah prolaps katup mitral dan anomali vena pulmonal.<sup>5</sup> Ekokardiografi digunakan sebagai standar prosedur diagnosis ST dan perlu dilakukan pemantauan berkala setiap 3 tahun.<sup>2,3,5</sup> Dijumpai 4 pasien dengan kelainan jantung yaitu koartasio aorta (2), dekstrokardia (1), dan defek septum ventrikel (1).

Pada monitoring tekanan darah selama 24 jam, didapatkan 30% pasien TS dengan hipertensi ringan, dan 50% memiliki profil tekanan darah diurnal abnormal.<sup>15</sup> Pasien TS harus dilakukan pengukuran tekanan darah secara rutin. Kelengahan kita dalam mendeteksi hipertensi, menambah mortalitas kardiovaskular. Bila ditemukan hipertensi tanpa kelainan jantung dan ginjal, hal ini memerlukan penelusuran lebih jauh dalam menentukan etiologi hipertensi.<sup>2,5</sup> Tidak tampak hubungan antara hipertensi dengan kariotip, dan diduga hal ini terjadi sekunder karena penyakit renovaskular pada pembuluh darah kecil.<sup>2,15</sup> Pada penelitian ini terdapat 1 pasien menderita hipertensi dengan diagnosis adrenal insidentaloma.

Kelainan mukuloskeletal pada pasien ST, bermanifestasi berupa mikrognatia dan gangguan telinga tengah.<sup>5</sup> Masalah pada THT, dapat terjadi karena kombinasi disfungsi *tuba eustachius* dan

disfungsi palatum. Risiko terjadinya infeksi pada telinga akan menurun dengan makin bertambahnya usia dan pertumbuhan struktur tulang wajah. Pada kasus dewasa dapat terjadi *progressive sensorineural hearing loss*.<sup>1</sup> Kelainan pada tulang kranial dapat mengganggu sudut *tuba eustachius*, menyebabkan kejadian otitis media.<sup>10</sup> Perlu juga dilakukan evaluasi terhadap kemungkinan terjadi sinusitis dan mastoiditis. Fungsi pendengaran harus rutin dievaluasi mulai saat lahir, 6, 12 bulan kemudian secara periodik. Pada penelitian ini terdapat 3 pasien dengan gangguan telinga yaitu tuli sensorineural (2) dan otitis media berulang.

Disgenesis gonad merupakan gambaran utama ST.<sup>10</sup> Kegagalan ovarium menyebabkan berkurangnya *feed-back* terhadap aksis hipotalamus-hipofisis, yang ditandai dengan meningkatnya kadar FSH dan *lutinizing hormone* (LH).<sup>10</sup> Kegagalan ovarium terjadi dalam beberapa bulan atau dalam tahun pertama.<sup>6</sup> Untuk memperoleh informasi mengenai fungsi gonad, disarankan segera memeriksa FSH begitu diagnosis ST ditegakkan, dan pemeriksaan diulang dengan interval 1-2 tahun untuk memantau fungsi gonad jangka panjang.<sup>16</sup> Studi Fehner dkk,<sup>16</sup> mendapatkan kadar FSH masa anak-anak awal pasien ST 45,X hampir selalu abnormal, tetapi pada kariotip 45,X/46,XX kadarnya normal/mendekati normal. Implikasi pada konseling keluarga dan pasien menyangkut reproduksi karena sepertiga pasien TS mosaik dapat mengalami pubertas spontan.<sup>3</sup> Ditemukan dari 20 pasien saat diagnosis, 13 belum memasuki masa pubertas, 7 pasien mengalami pubertas terlambat (*delayed puberty*) dan tidak seorangpun mengalami pubertas spontan. Demikian pula rerata kadar FSH, dari 16 pasien saat diagnosis hanya 1 pasien dengan kadar FSH normal, sedangkan yang lainnya di atas normal dengan rerata 82,94 IU/liter (rentang 13,8-188). Keadaan ini menunjukkan telah terjadi kegagalan gonad.

Masa tulang meningkat selama masa anak-anak dan remaja, mencapai puncak dan tetap tinggi pada dekade kedua. Pencapaian puncak densitas tulang penting artinya dalam menentukan maturasi skeletal. Pada ST terdapat penurunan puncak masa tulang sampai 25%.<sup>2</sup> Hal ini diperkirakan karena kurangnya mineralisasi, dan kondisi ini meningkatkan risiko fraktur, keterlambatan maturasi skeletal dan terbentuknya tulang-tulang kecil. Pada penelitian ini, dari 16 data pasien menunjukkan gambaran usia tulang *retarded* (11 pasien), dan sisanya *average*.

## Kesimpulan dan saran

Telah dilakukan telaah terhadap 20 pasien Sindrom Turner di Jakarta. Kariotip utama yang ditemukan adalah 45,X dengan manifestasi klinis utama adalah perawakan pendek, dan pubertas terlambat. Kelainan penyerta yang ditemukan yaitu kelainan jantung, gangguan telinga dan hipertensi. Gambaran kadar FSH yang tinggi pada sebagian besar pasien menunjukkan telah terjadi kegagalan gonad. Disarankan segera memeriksa FSH begitu diagnosis ST ditegakkan, dan pemeriksaan diulang dengan interval 1-2 tahun untuk memantau fungsi gonad jangka panjang. Mengingat prevalensi ST cukup tinggi diperlukan juga kemajuan dalam diagnosis prenatal dan genetik seperti anjuran dari AAP. Pemantauan jangka panjang secara bertahap juga diperlukan terhadap kelainan penyerta yang ditemukan.

## Daftar Pustaka

1. Batch J. Genetic syndromes and dysmorphology. Dalam: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, penyunting. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Edisi ke-5. Victoria: Blackwell Publishing Asia; 2005. h. 113-23.
2. Elsheikh M, Dunger B, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews* 2002; 23:120-40.
3. Frias JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner's syndrome. *Pediatrics* 2003; 111:692-702.
4. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:1749-54.
5. Tyler C, Edman JC. Down syndrome, Turner syndrome, and Klinefelter syndrome: primary care throughout the life span. *Prim Care Clin Office Pract* 2004; 31:27-48.
6. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M, Maskati GB. Growth hormone in Turner syndrome. *Indian Pediatrics* 2006;43:236-40.
7. Wasniewska M, Luca DF, Bergamaschi R, Guarneri MP, Mazzanti L, Matarazzo P, dkk. Early treatment with gh alone in Turner syndrome: prepubertal catch-up growth and waning effect. *Euro J Endocrinol* 2004;151:67-72.
8. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:617-41.
9. Hagerman RJ. Neurodevelopmental disorders, diagnosis and treatment. New York: Oxford University Press; 1999. h. 207-41.
10. Sybert VP, McCauley E. Medical progress Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
11. Massa G, Verlinde F, Schepper JD, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M dkk. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90:267-8.
12. Gravholt CH, Stochholm. The epidemiology of Turner syndrome. Dalam: Gravholt CH, Bondy CA, penyunting. *Wellness for girls and women with Turner syndrome*. Amsterdam: Elsevier; 2006. h. 139-45.
13. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Meta* 1997;82:1810-3.
14. Davenport ML, Keizer-Schrama SM. Growth and growth hormone treatment in Turner syndrome. Dalam: Gravholt CH, Bondy CA, penyunting. *Wellness for girls and women with Turner syndrome*. Amsterdam: Elsevier; 2006. h. 33-41.
15. Gravholt CH, Hjerrild. Hypertension and ischemic cardiovascular disease in Turner syndrome. Dalam: Gravholt CH, Bondy CA, penyunting. *Wellness for girls and women with Turner syndrome*. Amsterdam: Elsevier; 2006. h. 174-9.
16. Fehner PY, Davenport ML, Qualy RL, Ross JL, Gunther DF, Eugster EA dkk. Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,x monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *J Clin Endocrinol Meta* 2006; 91:4896-902.