

Kelainan Genetik Pada Down Syndrome

Adinda Husna Cahyana¹, Fayza Syachrani¹, Mentari Putri Maharani¹, Rani Himayani², Soraya Rahmanisa³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biomolekul, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom Down (SD) adalah kelainan genetik yang umum dan mudah dikenali. Pada kelainan genetik SD, terdapat penambahan pada kromosom 21 yang disebut kelainan trisomi. Kromosom ini mengakibatkan produksi beberapa protein dalam jumlah berlebihan yang dapat menghambat pertumbuhan normal organisme dan mengakibatkan perkembangan otak mengalami perubahan. Perkiraan angka kejadian SD adalah satu dari 800-1000 kelahiran. Insiden terjadi SD di dunia yaitu 10 per 10.000 kelahiran hidup, dimana angka ini mengalami peningkatan pada beberapa tahun terakhir. World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa diseluruh dunia terdapat sekitar 8 juta penderita SD. Di Indonesia sendiri prevalensi kejadian SD yaitu 1 per 600 kelahiran hidup. Sindrom ini adalah suatu keadaan dimana terdapat keterbelakangan perkembangan fisik dan mental pada penderitanya akibat adanya perkembangan kromosom yang abnormal. Kromosom berisi bahan-bahan genetik yang menentukan sifat manusia sehingga pada beberapa anak penderita sindrom down biasanya akan mengalami cacat mental, baik itu ringan ataupun sedang.

Kata kunci: Sindrom down, kromosom, gen.

Genetic Abnormalities in Down Syndrome

Abstract

Down syndrome (SD) is a common and easily recognized genetic disorder. In the genetic disorder trisomy or SD, there is an extra chromosome on chromosome 21. This chromosome causes the production of certain proteins in excessive amounts, thus disrupting the normal growth of the organism and causing changes in brain development. The estimated incidence of SD is one in 800-1000 births. The incidence of SD in the world is 10 per 10,000 live births, and in recent years this figure has increased. The World Health Organization (WHO) estimates that there are around 8 million SD sufferers worldwide. In Indonesia itself, the prevalence of SD is 1 per 600 live births. Down syndrome is a condition where the sufferer has retarded physical and mental development due to abnormal chromosome development. Chromosomes contain genetic material that determines human characteristics, so that some children with Down syndrome will usually experience mental disabilities, whether mild or moderate.

Keywords: Down syndrome, chromosome, genes.

Korespondensi: Adinda Husna Cahyana, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, Gedung Meneng, Bandar Lampung, HP. 081273429283, e-mail: adindahusnaa@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom Down (SD) adalah kelainan genetik yang umum dan dapat dikenali. Pada kelainan genetik SD, terdapat penambahan pada kromosom 21 yang disebut kelainan trisomi. Kromosom ini mengakibatkan produksi beberapa protein dalam jumlah berlebihan yang dapat menghambat pertumbuhan normal organisme dan mengakibatkan perkembangan otak mengalami perubahan. Kelainan pada SD dapat mengakibatkan timbulnya penyakit jantung, perkembangan fisik yang terlambat, ketidakmampuan dalam belajar, serta kanker leukemia atau kanker darah. Gangguan ini tidak ada hubungannya dengan ras, negara, agama

atau status sosial ekonomi.¹

Pada tahun 1866 wejarah Sindrom Down dimulai. Seorang dokter Inggris John Langdon Down membuat esai dengan judul "*An Observation on the Ethnic Classification of Idiots*", yang menggambarkan sekelompok anak-anak dengan penampilan berbeda dari anak yang mengalami retradasi/kelainan mental lainnya, yang kemudian disebut Mongolisme atau idiot Mongolia. Istilah tersebut diciptakan berdasarkan pemahaman karena penderita SD memiliki karakteristik wajah yaitu lipatan epikant yang memiliki kemiripan seperti ras Blumenbach Mongolia. Adanya perkembangan teknik kariotipe,

Profesor Jerome Lejeune pada tahun 1959 mengatakan bahwa SD disebabkan oleh tambahan kromosom 21, yang kemudian disebut trisomi 21.²⁻³

Pada tahun 1961, 19 peneliti genetik memberi saran majalah The Lancet agar untuk mengganti nama karena dianggap nama tersebut memiliki konotasi negatif. Oleh sebab itu, The Lancet menggantinya menjadi *Down's Syndrome*. Atas permintaan delegasi Mongolia, pada tahun 1965, WHO dengan resmi berhenti menggunakan istilah Mongolisme. Kemudian, United States National Institutes of Health pada tahun 1975 memberi rekomendasi untuk menghapus tanda ('i') karena penemu SD tidak memiliki penyakit tersebut. Oleh karena itu, istilah yang digunakan hingga sekarang adalah *Down Syndrome*.³

Perkiraan angka kejadian SD adalah satu dari 800-1000 kelahiran. Insiden terjadi SD di dunia yaitu 10 per 10.000 kelahiran hidup, dan dalam beberapa tahun angka ini mengalami peningkatan. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa diseluruh dunia terdapat sekitar 8 juta penderita SD. Pada negara yang melegalkan aborsi seperti Uni Emirat Arab serta Arab, angka kejadian SD lebih tinggi dibandingkan Prancis yang mana angka kejadian SD lebih rendah. Keadaan tersebut dapat diakibatkan oleh persentase aborsi pada kehamilan yang mendeteksi anak yang akan mengalami SD. Sedangkan, di Indonesia sendiri prevalensi kejadian SD yaitu 1 per 600 kelahiran hidup. Usia ibu yang mengandung dapat berpengaruh dengan kelahiran anak yang mengalami SD. Dimana semakin tinggi usia ibu saat kehamilan, maka risiko melahirkan anak dengan SD semakin besar.⁴

Penderita SD mempunyai raut wajah menyerupai orang Mongol sehingga sering disebut sebagai anak Mongoloid. Anak dengan SD mempunyai ciri dismorfologi kraniofasial identik, yang ditandai adanya pengurangan dimensi pada bagian tengah wajah, jembatan hidung rata (hipoplasia midfasial), tengkorak sepanjang sumbu anteroposterior yang pendak (brakisefali), dimensi pada rahang bawah yang berkurang (mikrognatia), dan tidak adanya atau pengurangan gigi permanen (hipodontia).⁵⁻⁶

Kriteria diagnosis klinis oleh Le mengatakan, bahwa kelainan yang sering terjadi pada SD adalah kelainan hidung yang datar. Bentuk hidung pasien SD memiliki ukuran yang

lebih kecil (Baik itu volume maupun area). Selain itu, dimensi vertikal seperti tinggi dan panjang hidung, serta dimensi anteroposterior (penonjolan tip hidung) mengalami pengurangan dibandingkan orang normal. Sedangkan pada bagian/dimensi horizontal (lebar hidung) mengalami peningkatan.⁶

Sindrom Down merupakan suatu keadaan dimana terdapat keterbelakangan perkembangan fisik dan mental pada penderitanya yang disebabkan adanya perkembangan kromosom yang abnormal. Pembentukan kromosom tersebut terjadi akibat gagalnya sepasang kromosom untuk saling memisahkan pada fase pembelahan. Kromosom berisi bahan-bahan genetik yang menentukan sifat manusia sehingga pada beberapa anak penderita sindrom down biasanya akan mengalami cacat mental, baik itu ringan ataupun sedang.⁵

Oleh karena itu, dibutuhkan optimalisasi dengan identifikasi dini dan penanganan multidisipliner agar penderita SD dapat mencapai kualitas dan potensi maksimal dalam hidup.

Isi

Sindrom Down (SD) adalah suatu kondisi di mana seseorang memiliki kelebihan jumlah kromosom. Bayi biasanya memiliki 46 kromosom, tetapi bayi dengan Sindrom Down memiliki salinan tambahan dari salah satu kromosom, kromosom 21, yang dikenal sebagai "trisomi". Oleh karena itu Sindrom Down sering juga disebut sebagai Trisomi 21.⁷

Tiga jenis sitogenetik utama Sindrom Down adalah sebagai berikut:

1. Trisomi 21 bebas, yang terdiri dari kromosom tambahan 21 pada semua selnya. Sekitar 90% dari trisomi 21 bebas disebabkan akibat kesalahan meiosis ibu, dan sebagian kecil kesalahan ayah.⁷
2. Trisomi mosaik 21, yang terdiri dari dua garis keturunan sel, satu dengan jumlah kromosom normal dan satu lagi dengan tambahan kromosom 21. Trisomi mosaik 21 terjadi secara postzigotik karena malsegregasi homolog atau jeda anafase, dan penyebabnya adalah kesalahan setelah pembuahan pada saat pembelahan sel.⁷
3. Translokasi Trisomi Robertsonian 21, hanya terjadi pada 2-4% kasus. Lengan panjang

kromosom 21 terhubung ke kromosom lain, biasanya akrosom, khususnya kromosom 14. Translokasi Robertsonian DS dapat berupa familial atau de novo. Dalam bentuk familial, orang tua membawa translokasi dan dapat menularkannya dalam bentuk yang tidak seimbang kepada anak. Dalam bentuk de novo, translokasi terjadi secara spontan dengan kariotipe normal dan kromosom abnormal pada orang tua. meiosis I, yang merupakan ibu dari translokasi kromatid.⁷

Jenis trisomi 21 tambahan: terminal kromosom 21 diatur kembali di sekitar area telomer, dengan dua satelit dan sentromer di kedua ujungnya. Ada juga dalam bentuk komponen aneuploidi ganda (seperti 48,XY,+21 atau 46,X,+21).⁷

Sindrom Down (SD) muncul dengan kumpulan gejala dan manifestasi berbeda yang memengaruhi berbagai sistem tubuh, meskipun terdapat variasi antar individunya. Tubuh pendek, jari pendek, hipotonia, dan ketidakstabilan atlantoaksial adalah tanda umum yang dimiliki seseorang dengan SD. Adanya lipatan epicanthic, jembatan oksiput dan hidung yang datar, mulut dan telinga yang kecil, dan fisura palpebra yang miring ke atas adalah ciri-ciri wajah pada penderita SD. Pada populasi SD, cacat jantung bawaan adalah masalah yang umum, terutama berlaku untuk cacat septum atrioventrikular (AVSD). Dibandingkan dengan populasi umum, individu dengan SD juga lebih rentan terhadap kondisi kesehatan tertentu, seperti hipotiroidisme, apnea tidur obstruktif, epilepsi, masalah pendengaran dan penglihatan, masalah hematologis (termasuk leukemia), infeksi berulang, gangguan kecemasan, dan penyakit Alzheimer dini.⁸

Kelainan Jantung Bawaan

Sejauh ini, kelainan jantung kongenital merupakan penyebab paling umum dan utama yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan Sindrom Down (SD), terutama selama dua tahun pertama kehidupan mereka. Beberapa saran telah dibuat tentang bagaimana variasi geografis dan musiman dari berbagai jenis kelainan jantung bawaan pada trisomi 21. Namun, sejauh ini tidak ada hasil yang meyakinkan. Angka kejadian kelainan jantung bawaan pada bayi yang lahir dengan SD mencapai 50%. Cacat septum

atrioventrikular (AVSD) adalah cacat jantung paling umum yang terkait dengan SD, dan mencapai 40% dari kelainan jantung bawaan pada SD. Cacat septum ventrikel (VSD) adalah cacat jantung kedua yang paling umum yang terkait dengan SD, dan mencapai sekitar 32% dari semua kelainan jantung bawaan. Kelainan jantung lainnya yang berhubungan dengan trisomi 21 adalah kelainan atrium sekundum (10%), tetralogi Fallot (6%), dan PDA terisolasi (4%), sedangkan pada sekitar 30% pasien mempunyai lebih dari satu kelainan jantung.⁹

Kelainan Saluran Gastrointestinal (GI).

Banyak kelainan struktural dan fungsional yang berkaitan dengan saluran pencernaan ditemukan pada penderita trisomi 21. Cacat struktural dapat terjadi di mana saja mulai dari mulut hingga anus, dan pasien Sindrom Down (SD) lebih sering mengalami cacat tertentu seperti atresia atau stenosis duodenum dan usus kecil, pankreas annular, anus imperforata, dan penyakit Hirschsprung daripada populasi umum. Penyakit Hirschsprung menyertai sekitar 2% pasien SD, sementara SD menyertai 12% pasien penyakit Hirschsprung.⁹

Gangguan Hematologi

Bayi baru lahir dengan Sindrom Down (SD) mengalami beberapa kelainan hematologi, termasuk neutrofilia, trombositopenia, dan polisitemia, yang ditemukan pada 80%, 66%, dan 34% bayi dengan SD. Namun, kelainan ini biasanya ringan dan sembuh dalam tiga minggu pertama kehidupan mereka. Kelainan mieloproliferatif sementara, juga dikenal sebagai myelopoiesis abnormal sementara atau leukemia sementara, terjadi pada sekitar 10% pasien SD dan dikenal sebagai deteksi sel blast pada bayi berusia kurang dari 3 bulan. Hal ini dapat menyebabkan aborsi spontan jika terjadi pada janin.⁹

Gangguan Neurologis

Ada hubungan antara trisomi 21 dan penurunan volume otak, terutama di hipokampus dan otak kecil. Hampir semua bayi dengan Sindrom Down (SD) mengalami hipotonia. Hal ini digambarkan sebagai penurunan daya tahan terhadap peregangan

otot pasif. Ini juga bertanggung jawab atas keterlambatan perkembangan motorik pasien ini. Hipotonia menyebabkan kelemahan sendi pada pasien SD, yang menyebabkan peningkatan kebutuhan energi untuk aktivitas fisik dan penurunan stabilitas gaya berjalan. Pasien-pasien ini memiliki risiko penurunan massa tulang dan peningkatan risiko patah tulang karena kurangnya aktivitas fisik dan kelemahan ligamen. Kejang terjadi pada 5% hingga 13% anak dengan SD. Pasien dengan SD sangat rentan terhadap penyakit Alzheimer dini, dengan 50% hingga 70% dari mereka mengalami demensia pada usia 60 tahun.⁹

Gangguan Endokrinologis

Hipotiroidisme, yang paling sering dikaitkan dengan Sindrom Down, dapat bersifat bawaan atau didapat sepanjang hidup. 13% hingga 34% pasien Sindrom Down (SD) yang menderita hipotiroidisme menunjukkan autoantibodi anti-tiroid, dan konsentrasi ini meningkat setelah usia 8 tahun. Hipotiroidisme subklinis ditemukan pada sekitar separuh pasien SD, dengan kadar tiroksin normal dan TSH yang meningkat. Hipertiroidisme jauh lebih jarang terjadi pada pasien dengan SD dibandingkan dengan hipotiroidisme, tetapi masih lebih sering terjadi pada anak-anak umumnya.⁹

Down Syndrome tidak dapat dicegah sepenuhnya karena disebabkan oleh kelainan jumlah kromosom, namun pencegahan Down Syndrome dapat dilakukan atau risikonya dapat diminimalkan dengan berbagai cara, terutama bagi ibu hamil yang memiliki faktor risiko, seperti usia di atas 40 tahun atau memiliki riwayat kelahiran anak dengan Down Syndrome. Ibu hamil dapat mengambil langkah-langkah tertentu untuk mencegah atau mengurangi risiko Down Syndrome, antara lain :

1. Perbanyak asupan asam folat

Wanita yang merencanakan kehamilan atau sedang hamil membutuhkan asupan asam folat yang lebih besar. Pemenuhan kebutuhan asam folat dapat membantu mencegah Down Syndrome dan kelainan janin lainnya. Asupan asam folat yang diperlukan sekitar 400–800 mg per hari.¹⁰

2. Penerapan gaya hidup sehat

Menerapkan gaya hidup sehat seperti pemenuhan kebutuhan gizi selama kehamilan, menghindari kebiasaan merokok dan

mengonsumsi alkohol, serta mengurangi konsumsi makanan cepat saji atau yang mengandung bahan pengawet berbahaya dapat membantu menjaga kesehatan ibu hamil dan janinnya. Selain itu, rutin berolahraga juga dapat membantu kesehatan ibu hamil tetap terjaga, disertai dengan dengan waktu istirahat yang cukup dan manajemen stres yang baik.¹⁰

3. Pemeriksaan rutin

Melakukan pemeriksaan secara teratur selama kehamilan dapat berperan dalam mendeteksi dan mencegah kelainan pada janin karena dengan mengetahui risikonya, dapat segera mengambil tindakan pencegahan terhadap gangguan kehamilan tersebut¹⁰. Down Syndrome dapat diidentifikasi dan dicegah melalui pemeriksaan kromosom, terutama melalui amniocentesis, yang direkomendasikan untuk ibu hamil, khususnya pada trimester pertama kehamilan.¹¹

4. Hindari paparan zat berbahaya

Apabila dalam proses merencanakan kehamilan atau sedang hamil, disarankan untuk menghindari rokok dan paparanya, serta menghindari konsumsi alkohol. Selain berpotensi membuat kualitas sperma dan sel telur terganggu, merokok dan mengonsumsi alkohol ketika hamil juga dapat memberikan dampak negatif secara langsung pada perkembangan janin dalam kandungan.¹⁰

Berbagai jenis terapi dapat digunakan untuk mencegah kondisi anak dengan Down Syndrome semakin memburuk. Penerapan terapi tersebut memberikan anak kesempatan untuk belajar dan meningkatkan kondisi mentalnya. Beberapa jenis terapi yang dapat diterapkan meliputi:

a. Terapi Fisik

Langkah pertama dalam penanganan adalah terapi fisik, yang mencakup latihan dan aktivitas. Tujuan dari terapi ini adalah untuk meningkatkan keterampilan motorik, meningkatkan kekuatan otot, memperbaiki postur dan keseimbangan anak. Kemampuan fisik menjadi dasar bagi perkembangan keterampilan lainnya, hal ini mengakibatkan terapi fisik memiliki peranan yang sangat penting, terutama pada awal kehidupan.¹⁰

b. Terapi Bicara

Terapi bahasa berperan dalam meningkatkan kemampuan berkomunikasi dan penggunaan bahasa secara efektif pada anak yang memiliki Down Syndrome. Pada anak dengan Down Syndrome, keterampilan berbicara mungkin lebih lambat dibandingkan anak lainnya, tetapi terapi bahasa dapat membantu perkembangan keterampilan awal komunikasi pada anak dengan Down Syndrome.¹⁰

c. Terapi Kerja

Terapi kerja membantu anak untuk melakukan tugas dan aktivitas sehari-hari sesuai dengan kebutuhan dan kemampuannya. Terapi ini berfokus pada pembelajaran dalam keterampilan perawatan diri, seperti makan, berpakaian, menulis, dan lain-lain.¹⁰

d. Terapi Okupasi

Terapi okupasi menyediakan alat khusus yang dirancang untuk meningkatkan fungsi sehari-hari. Terapi okupasi dapat membantu menemukan pekerjaan atau keterampilan yang sesuai dengan minat dan kelebihan tiap individu.¹⁰

e. Pemberian Obat dan Suplemen

Sebagian orang yang memiliki Down Syndrome mengonsumsi suplemen asam amino atau obat-obatan yang berdampak pada aktivitas otak. Namun, uji klinis baru menunjukkan kemungkinan risiko dan efek samping dari penggunaan tersebut, namun seiring berjalannya waktu, obat psikotik yang lebih khusus telah dikembangkan.¹⁰

f. Perangkat Bantu

Banyak anak dengan Down Syndrome memanfaatkan perangkat bantu untuk meningkatkan proses pembelajaran atau mempermudah tugas mereka. Contoh perangkat bantu adalah perangkat amplifikasi untuk mengatasi masalah pendengaran.¹⁰

Hingga saat ini, belum ditemukan pengobatan yang paling efektif untuk mengatasi perkembangan kelainan Down Syndrome. Penderita Down Syndrome dapat mengalami penurunan fungsi penglihatan, pendengaran, dan kemampuan fisik karena kelemahan tonus otot. Oleh karena itu, selain dari terapi-terapi

yang telah dijelaskan sebelumnya, sangat penting bagi penderita untuk menerima dukungan dan informasi yang cukup, serta kemudahan untuk menggunakan fasilitas dan sarana yang sesuai dengan perubahan kondisi fisik dan mental yang mereka alami.¹⁰

Ringkasan

"Trisomi" adalah istilah medis untuk memiliki salinan kromosom tambahan. Dalam kasus familial, orang tua membawa translokasi dan dapat menularkannya dalam bentuk yang tidak seimbang kepada anak. Dalam kasus de novo, orang tua memiliki kariotipe normal dan kromosom yang abnormal secara alami. Dibandingkan dengan populasi umum, individu dengan DS juga lebih rentan terhadap kondisi kesehatan tertentu. Ini termasuk hipotiroidisme, apnea tidur obstruktif, epilepsi, masalah pendengaran dan penglihatan, masalah hematologis (termasuk leukemia), infeksi berulang, gangguan kecemasan, dan penyakit Alzheimer dini.

Cacat jantung kongenital, yang merupakan penyebab paling umum yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pasien dengan Sindrom Down, terutama selama dua tahun pertama kehidupan, sejauh ini merupakan penyebab paling umum. Sejauh ini, tidak ada hasil yang meyakinkan yang telah dibuat mengenai variasi musiman dan geografis dalam jenis cacat jantung bawaan trisomi 21. Sekitar 30% pasien Sindrom Down memiliki lebih dari satu cacat jantung. Cacat septum atrioventrikular (AVSD) adalah cacat jantung paling umum yang terkait dengan Sindrom Down, mencapai 40% dari cacat jantung bawaan pada Sindrom Down, dan cacat septum ventrikel (VSD) adalah cacat jantung kedua yang paling umum pada Sindrom Down, mencapai 32%.

Cacat struktural dapat terjadi di mana saja mulai dari mulut hingga anus, dan pasien ini lebih sering mengalami cacat tertentu seperti atresia atau stenosis duodenum dan usus kecil, pankreas annular, anus imperforata, dan penyakit Hirschsprung daripada populasi umum. Sekitar 10% pasien Sindrom Down mengalami penyakit ini, yang juga disebut myelopoiesis abnormal sementara atau leukemia sementara. Pada 13% hingga 34% pasien dengan

hipotiroidisme, ditemukan autoantibodi anti-tiroid, dan konsentrasi antibodi ini meningkat setelah usia 8 tahun. Hipertiroidisme jauh lebih jarang terjadi pada pasien dengan Sindrom Down dibandingkan dengan hipotiroidisme, tetapi masih lebih sering terjadi pada anak-anak umumnya.

Down Syndrome tidak dapat dicegah sepenuhnya karena disebabkan oleh kelainan jumlah kromosom, namun pencegahan Down Syndrome dapat dilakukan atau risikonya dapat diminimalkan dengan berbagai cara, terutama bagi ibu hamil yang memiliki faktor risiko, seperti usia di atas 40 tahun atau memiliki riwayat kelahiran anak dengan Down Syndrome.

Simpulan

Sindrom Down (SD) merupakan suatu kondisi kelebihan jumlah kromosom, yaitu salinan tambahan pada kromosom 21. Hipotiroidisme, apnea tidur obstruktif, epilepsi, masalah pendengaran dan penglihatan, gangguan hematologis, infeksi berulang, gangguan kecemasan, dan penyakit Alzheimer dini adalah beberapa kondisi kesehatan yang lebih mungkin terjadi pada orang dengan SD. Selain itu, pada seorang sindrom down juga dapat memiliki kelainan jantung bawaan, kelainan saluran cerna, gangguan hematologi, neurologi, dan endokrinologi. Meskipun kelainan genetic yang diperoleh sejak lahir, pencegahan dan terapi pada sindrom down tetap banyak dikembangkan.

Daftar Pustaka

1. Irwanto, Wucaksono H, Ariefa A, Samosir SM. A-Z Sindrom Down. Edisi ke-1. Surabaya: Airlangga University Press; 2019.
2. Menkes JH, Falk RE. Chromosomal anomalies and contiguous gene syndromes. Edisi ke-6. Los Angeles: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. Leshin L. Trisomy 21: The story of Down syndrome. Toronto: Wiley; 2002
4. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007; 13(3): 221–227.
5. Kosasih E. Cara Bijak Memahami Anak Berkebutuhan Khusus. Bandung: Yrama Widya; 2012.
6. Opi A. Hubungan Polimorfisme Gen Prdm16 dengan Morfologi Panjang dan Lebar Hidung Pada Penderita Sindrom Down [Tesis]. Padang: Universitas Andalas; 2022.
7. Plaiasu V. Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. Maedica (Bucur). 2017; 12(3): 208-213.
8. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1): 9.
9. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome: Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
10. Abdurrahman KMA. Penanggulangan Sindrom Down Dalam Perspektif Al-Qur'an. [disertasi]. Jakarta: Institut PTIQ Jakarta; 2021.
11. Marta R. Penanganan Kognitif Down Syndrome melalui Metode Puzzle pada Anak Usia Dini. Jurnal Obsesi: Jurnal Pendidikan Anak Usia Dini. 2017; 1(1): 32-41