



# **SKRINING SITOGENETIKA PADA ANAK-ANAK RETARDASI MENTAL DI SLB NEGERI SEMARANG**

## **ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk memenuhi tugas  
dan melengkapi persyaratan dalam menempuh  
Program Pendidikan Sarjana  
Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :  
**PREODITA AGRADI**  
**NIM. G2A004139**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS DIPONEGORO**  
**SEMARANG**  
**2008**

## **SKRINING SITOGENETIKA PADA ANAK-ANAK RETARDASI MENTAL DI SLB NEGERI SEMARANG**

Preodita Agradi<sup>1</sup>, Sultana MH Faradz<sup>2</sup>

### **ABSTRAK**

Retardasi mental dapat didefinisikan sebagai penurunan secara signifikan dari fungsi intelektual umum yang terjadi bersamaan dengan gangguan perilaku adaptif dan terjadi selama masa perkembangan. Retardasi mental terjadi pada 2-3% populasi, angka kejadian retardasi mental derajat ringan lebih banyak 7 sampai 10 kali daripada retardasi mental derajat berat. Retardasi mental dapat disebabkan oleh gangguan pada masa prenatal, perinatal, dan postnatal. Sindrom Down merupakan penyebab genetik retardasi mental yang terbanyak, sedangkan sindrom fragile X merupakan penyebab tersering retardasi mental yang diwariskan.

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif. Sampel penelitian yang digunakan sebanyak 61 anak dari SLB Negeri Semarang yang belum diketahui penyebabnya secara pasti dan telah dilakukan pemeriksaan fisik terbatas untuk mengeksklusi anak dengan sindrom Down dengan karakteristik klinis yang jelas, malformasi multipel, dan bisu tuli.

Sampel darah yang telah diambil kemudian dikultur dengan menanam pada media TC (media rendah asam folat) dan media MEM yang ditambah thymidine sebagai inhibitor folat, lalu dilakukan pengecatan G-banding dan dilakukan analisis kromosom.

Pada 61 sampel yang diskriminasi dengan pengecatan giemsa tidak didapatkan sampel yang positif fragile site dengan menggunakan media MEM maupun media TC. Dari 20 sampel yang diteliti dengan teknik pengecatan banding didapatkan satu sampel dengan abnormalitas jumlah yaitu trisomi 21 (47,XY,+21), dan didapatkan satu sampel dengan abnormalitas struktur kromosom yaitu delesi dan duplikasi dengan konstitusi kromosom 46,XY,del(4)(q35.2),dup(10)(qter).

Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan molekuler untuk mengetahui kelainan yang terjadi pada tingkat DNA.

---

(1) Mahasiswa S1 FK UNDIP

(2) Profesor Genetika, Unit Molekuler dan Sitogenetik Pusat Penelitian Biomedik, FK UNDIP

## **CYTOGENETIC SCREENING IN CHILDREN WITH MENTAL RETARDATION AT SLB NEGERI SEMARANG**

Preodita Agradi<sup>1</sup>, Sultana MH Faradz<sup>2</sup>

### **ABSTRACT**

Mental retardation is defined as significant subaverage intellectual function existing concurrently with deficits in adaptive behaviour and manifested during the developmental period. Mental retardation occurs in 2-3% of the general population. Prevalence of milder MR is seven to ten times more than severe MR. It can be caused by insult in developmental period such as prenatal, perinatal, and postnatal. Down syndrome is the most common genetic cause of mental retardation, whereas Fragile X syndrome is the greatest number familial cause of mental retardation.

This research used descriptive method. Samples were used in this research were 61 children from Semarang State Special School which the cause of MR is unexplained yet. They were selected by limited physical examination to exclude child with Down Syndrome which has definitely clinical characteristic, multiple malformation, and mute-deafness.

Each blood sample was cultured in TC media and in MEM media which is added by thymidine as folic inhibitor. Then chromosome examined by G-banding method.

From 61 samples with giemsa staining that cultured in TC media and MEM media did not show fragile site. From samples examined by banding technique showed an abnormal chromosomal number that is trisomy 21(47,XY+21) and showed an abnormal chromosome structure that is deletion and duplication which has chromosome constitution 46,XY,del(4)(q35.2), dup(10)(qter).

This research needs to be continued with molecular test to know the abnormality at DNA level.

---

(1) Undergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University

(2) Professor of Genetics, Cytogenetic and Molecular Unit, Centre for Biomedical Research, MFDU Semarang

## **PENDAHULUAN**

Retardasi mental dapat didefinisikan sebagai penurunan IQ secara keseluruhan di bawah 70 dan dihubungkan dengan adanya defisit fungsional pada perilaku adaptif seperti perilaku dalam kehidupan sehari-hari, kemampuan sosial, dan komunikasi.<sup>1</sup> Di negara-negara maju, 1-3% penduduknya mengalami kelainan ini. Insidennya sulit diketahui karena retardasi mental kadang-kadang tidak dikenali sampai anak-anak usia pertengahan dimana retardasinya masih dalam taraf ringan. Retardasi mental mengenai 1,5 kali lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Insiden tertinggi pada masa anak sekolah dengan puncak umur 6 sampai 17 tahun.<sup>2,3</sup> Berdasarkan nilai IQ, derajat retardasi mental dapat dibedakan menjadi dua yaitu retardasi mental ringan dengan nilai IQ antara 50 dan 70, dan retardasi mental berat dengan nilai IQ di bawah 50.<sup>4</sup> Di Indonesia, berdasarkan kebijakan Direktorat Pendidikan Luar Biasa, Departemen Pendidikan Nasional menggolongkan pendidikan untuk anak tunagrahita berdasarkan nilai / skor IQnya, yaitu<sup>5</sup> :

- SLB C untuk anak tunagrahita ringan dengan nilai skor IQ 50-70.
- SLB C1 untuk anak tunagrahita sedang dengan nilai skor IQ 30-50.

Etiologi retardasi mental seringkali mudah ditentukan, adakalanya juga sulit untuk ditentukan. Penyebab retardasi mental termasuk multi faktorial, artinya banyak faktor yang berperan dalam terjadinya retardasi mental ini, dan semuanya saling mempengaruhi. Misalnya malnutrisi selama kehamilan, zat/obat neurotoksik, kelahiran prematur, iskemia otak, infeksi pre- atau post-natal, kromosomal (aneuploidi, sindroma mikrolelesi), atau penyebab gen tunggal.

Studi epidemiologis pada masyarakat menemukan kenyataan bahwa etiologi retardasi mental sulit ditentukan karena banyak faktor yang berperan dalam timbulnya retardasi mental.<sup>4,6</sup>

Abnormalitas genetika dapat ditemukan pada sekitar dua pertiga dari kasus retardasi mental.<sup>7</sup> Lebih dari 750 kelainan genetik yang merupakan penyebab dari kasus retardasi mental sudah dapat diketahui. Kelainan genetik ini bisa berupa kelainan gen tunggal, poligenik, dan kelainan kromosomal. Abnormalitas kromosom merupakan salah satu penyebab yang paling sering ditemukan dari kasus retardasi mental. Sekitar 40% kasus retardasi mental derajat berat disebabkan oleh kelainan pada kromosomnya, sedangkan frekuensi abnormalitas kromosom pada kasus retardasi mental derajat ringan sekitar 10%. Kelainan kromosom yang paling sering ditemukan pada penderita retardasi mental adalah trisomi, yang sering melibatkan kromosom 13, 18, dan 21<sup>7</sup>.

Trisomi 21 merupakan penyebab utama retardasi mental secara genetik dimana terjadi kelainan pada jumlah kromosom 21 dengan prevalensi sekitar 1 : 700 bayi baru lahir. Trisomi ini sering juga dikaitkan dengan hubungan antara umur ibu dengan saat terjadi pembuahan / kehamilan.<sup>7,9,10</sup> Sindrom Fragile-X merupakan penyebab tersering retardasi mental yang diwariskan dengan insidensi sekitar 1: 1000-1400 pada laki-laki dan pada perempuan insidensinya 1:1000 adalah karier dan 1:2500-3000 adalah sindrom fragile-X.<sup>11</sup> Kebanyakan kasus Sindrom Fragile-X disebabkan karena pemanjangan lebih dari 200 copy pengulangan CGG. Sindrom Fragile-X dapat diwariskan dari wanita yang mengalami premutasi pada gen FMR-1 (premutasi karier).<sup>12</sup>

Berdasarkan studi yang terkini, retardasi mental yang disebabkan oleh kelainan genetika dapat terjadi karena (i) abnormalitas struktur atau jumlah kromosom yang berakibat pada hilangnya material gen, (ii) deregulasi pada cetakan gen atau regio genom yang spesifik, (iii) abnormalitas pada gen tunggal yang dibutuhkan pada perkembangan fungsi kognitif.<sup>4</sup> Kelainan kromosom dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu kelainan struktur dan kelainan jumlah. Kelainan kromosom dapat timbul akibat kelainan pada proses pembelahan sel (meiosis atau mitosis) yang dipengaruhi oleh umur ibu yang tua dan faktor resiko yang lainnya. Mekanisme non-disjunction dan anafase lag dapat menyebabkan abnormalitas jumlah kromosom, sedangkan fenomena break and join menghasilkan kelainan struktur kromosom misalnya translokasi.<sup>10</sup>

Pemeriksaan sitogenetika adalah pemeriksaan yang digunakan untuk mempelajari kromosom normal dan abnormal dengan mikroskop cahaya. Pemeriksaan kromosom / sitogenetik merupakan pemeriksaan yang harus dilakukan untuk mendiagnosis retardasi mental yang disebabkan oleh kelainan pada kromosom. Pemeriksaan ini dapat melihat keseluruhan material genom dengan resolusi sekitar >5-10 Mbp. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi penambahan atau hilangnya material kromosom dalam jumlah yang besar dan pemeriksaan ini memiliki keterbatasan pada besarnya resolusi sehingga selain pemeriksaan sitogenetika, juga perlu dilakukan pemeriksaan molekuler seperti FISH / MLPA terhadap penderita dengan retardasi mental.<sup>13,14</sup> Penelitian ini

bertujuan untuk mengetahui penyebab retardasi mental dengan melihat adanya kelainan pada kromosom penderita dengan retardasi mental.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini melingkupi bidang ilmu genetika dasar dan menggunakan metode deskriptif. Sampel penelitian yang diambil adalah semua penderita retardasi mental kelas C dan C1 pada Sekolah Luar Biasa Negeri Semarang dan dilakukan pemeriksaan terbatas untuk mengeksklusi anak dengan Sindrom Down yang memiliki karakteristik klinik yang jelas, multipel malformasi, dan bisu tuli. Sampel yang didapat sebanyak 61 anak, lalu setiap sampel dilakukan pemeriksaan sitogenetika.

Pembuatan preparat kromosom dibuat dengan mengkultur sampel dengan cara meneteskan 10 tetes darah dalam 2 tube berisi 5 ml media yang berbeda (TC 199 dan MEM) yang mengandung 5% Fetal Bovine Serum dan 0,025 ml Phytohaemagglutinin-P. Inkubasi tabung pada suhu 37<sup>0</sup> C selama 3 hari (72 jam) dengan sudut kemiringan tabung 45<sup>0</sup> agar memberi peluang pada tumbuhnya sel di permukaan tabung dalam inkubator biasa. Pada waktu 48 jam setelah kultur, tambahkan 100 µl thymidine pada tabung dengan media MEM. Sedangkan pada tabung dengan media TC tidak perlu penambahan dengan thymidine. 30 menit sebelum harvest / pemanenan, tabung dengan media MEM dan TC ditambahkan dengan 3 tetes colcemid, kemudian lanjutkan inkubasi selama 30 menit. Ambil tabung dari inkubator lalu pusingkan tabung selama 10 menit dengan kecepatan 1100 rpm. Buang supernatan, resuspensikan endapan,

dan tambahkan larutan hipotonik hangat KCl 0,075 M sebanyak 5 ml, kemudian resuspensikan kembali agar terbentuk larutan homogen dan inkubasi tabung pada suhu 37° C dalam waterbath selama 15 menit. Pusingkan tabung kembali pada 1100 rpm selama 10 menit, buang supernatan, dan tambahkan 5 ml larutan fiksasi Carnoys (3 metanol : 1 asam asetat) pelan-pelan melalui dinding tabung, lalu mengocoknya, dan sentrifus kembali. Pemberian larutan fiksasi diulangi tiga kali sampai didapatkan presipitat yang jernih lalu resuspensikan residu dengan larutan Carnoys secukupnya sesuai dengan banyaknya pelet.

Sebarkan pada gelas obyek dengan meneteskan dua tetes suspensi pada lokasi yang berbeda, lalu preparat dicat dengan Giemsa 10% dalam larutan buffer Phosphat pH 6,8 selama 1-10 menit, pengecatan Giemsa hanya dipakai untuk skrining fragile site dan kelainan jumlah kromosom, tidak digunakan untuk kelainan struktural. Pemeriksaan skrining non-banding dilakukan dengan menganalisis 50 sel, tiap sel dihitung jumlah kromosomnya dan dicatat bila ditemukan adanya fragile site lalu dinilai persentase fragile site terhadap 50 sel yang dianalisa.

## HASIL PENELITIAN

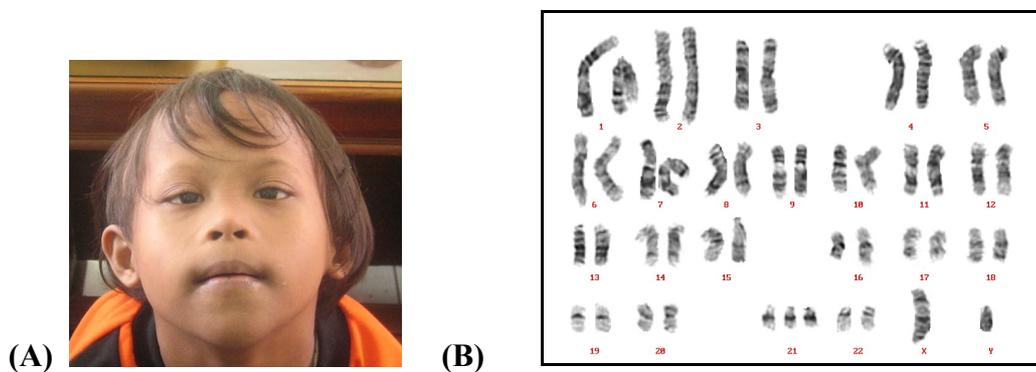
Tabel 1. Distribusi Sampel Berdasar Jenis Kelamin.

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase
Laki-Laki	52	85,2%
Perempuan	9	14,8%
Total	61	100%

Tabel 2. Distribusi Sampel berdasarkan Kariotipe pada pengecatan G-Banding.

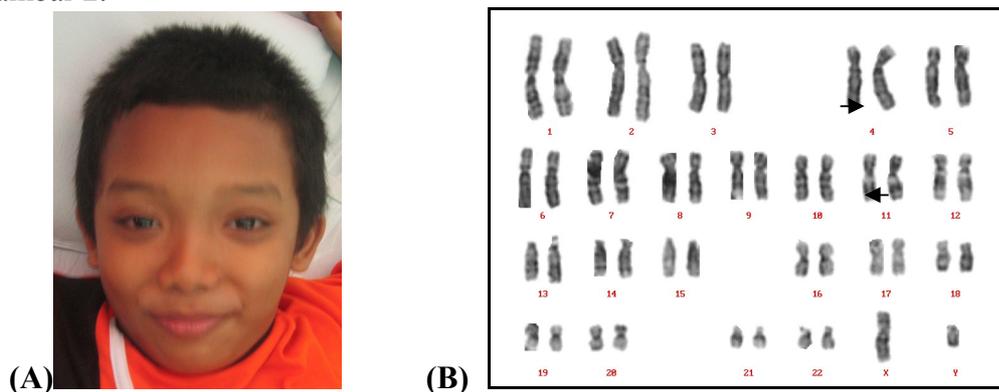
	Jumlah
Normal	18
Trisomi 21 (47,XY, +21)	1
Delesi dan Duplikasi 46,XY,del(4)(q35.2),dup(10)(qter)	1
Total	20

Gambar 1.



(A) Anak dengan fenotipe Sindrom Down dengan gejala klinis : fissura palpebra yang kecil, jembatan hidung rata, alopesia pada sebagian kepala, dan nistagmus. (B) Kariotipe dengan pengecatan G-banding menunjukkan Trisomi 21 (47,XY,+21).

Gambar 2.



(A) Anak retardasi mental dengan gejala klinis : telecanthus (>97<sup>th</sup> percentile), Lingkaran kepala dalam batas normal (mean: 50<sup>th</sup> percentile), jarak canthus luar dan jarak antar pupil dalam batas normal (75<sup>th</sup>-97<sup>th</sup> percentile) (B) Kariotipe dengan pengecatan G-banding menunjukkan adanya kelainan del 4q dan dup 10q ; 46,XY,del(4)(q35.2),dup(10)(qter).

Dari penelitian didapatkan jumlah sampel sebanyak 61 anak dengan perincian sebagai berikut : Anak berjenis kelamin laki-laki sebanyak 52 anak (85,2%), sedangkan anak berjenis kelamin perempuan sebanyak 9 anak (14,8%). Hasil skrining dengan pengecatan solid / giemsa pada 61 pasien dengan menggunakan media MEM dan media TC tidak didapatkan adanya fragile site. Dengan teknik pengecatan banding yang dikerjakan pada 20 sampel didapatkan satu kelainan jumlah kromosom yaitu 47,XY,+21 atau Sindrom Down dengan fenotipe sebagai berikut : fissa palpebra yang kecil, jembatan hidung yang rata, alopesia pada sebagian kepala, dan nistagmus (lihat gambar 1) dan satu kelainan struktur kromosom yaitu didapatkan adanya delesi pada lengan pendek kromosom 4 dan duplikasi pada lengan panjang kromosom 10, dengan konstitusi kromosom sebagai berikut : 46,XY,del(4)(q35.2),dup(10)(qter) dan memiliki fenotipe sebagai berikut : Lingkaran kepala dalam batas normal (50th percentile), telecanthus (>97th percentile), jarak canthus dalam dan jarak antar pupil dalam batas normal dengan percentile antara 75-97 (lihat gambar 2). Sedangkan pada 18 sampel yang lain tidak tampak adanya kelainan jumlah/struktur.

## **PEMBAHASAN**

Semua sampel telah dilakukan skrining terhadap fragile site tetapi pengecatan banding hanya dilakukan pada 20 sampel, sedangkan sisanya sebanyak 41 sampel tidak dilakukan pengecatan banding dikarenakan keterbatasan waktu dalam penelitian.

Pada penelitian ini dengan melihat data distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin didapatkan jumlah anak retardasi mental berjenis kelamin laki-laki (85,2%, 52/61) lebih banyak bila dibandingkan dengan anak retardasi mental berjenis kelamin perempuan (14,8%, 9/61). Hal ini sesuai dengan beberapa kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada populasi retardasi mental penderita laki-laki lebih banyak daripada penderita perempuan dengan rasio 1.5 : 1.<sup>15</sup> Hal ini diduga oleh adanya retardasi mental yang terkait dengan mutasi gen yang terjadi pada kromosom X (X-linked), sampai saat ini telah diidentifikasi lebih dari 20 gen yang diduga menyebabkan retardasi mental terkait kromosom X (X-linked mental retardation).<sup>16-18</sup>

Frekuensi Sindrom Fragile-X pada penelitian ini adalah 0% (0/61), penelitian Faradz pada tahun 2002 di Kecamatan Semin, Kabupaten Gunung Kidul menunjukkan frekuensi sindrom Fragile-X sebesar 54%<sup>19</sup>, sedangkan penelitian Faradz et al pada anak laki-laki dengan retardasi mental pada SLB di Jawa Tengah didapatkan frekuensi sebesar 2.5%.<sup>20</sup> Suatu studi Sindrom Fragile-X pada tahun 2003 di India, menunjukkan frekuensi sebesar 6.38% pasien terdiagnosis secara sitogenetik.<sup>1</sup>

Dari hasil penelitian menunjukkan kelainan kromosom sebesar 10% dengan perincian 5% (1/20) kelainan jumlah dan 5% (1/20) kelainan struktur, sedangkan 90% memiliki kariotipe yang normal. Penelitian di Turki pada tahun 2005 dengan pemeriksaan sitogenetik pada 4659 pasien retardasi mental menunjukkan 1177 (25.26%) memiliki kelainan jumlah dan 124 (2.66%) memiliki kelainan struktur.<sup>21</sup> Pada penelitian ini, kelainan kromosom yang didapatkan

adalah Trisomi 21 klasik yang sesuai dengan kariotipe Sindrom Down (47,XY+21). Hal ini terjadi karena pada saat pemeriksaan fisik, anak tersebut tidak memiliki fenotipe Sindrom Down yang jelas.

Satu kelainan struktur yang ditemukan dengan frekuensi sebesar 5% (1/20) adalah delesi pada lengan panjang kromosom 4 dan duplikasi pada lengan panjang kromosom 10 dengan konstitusi kromosom 46,XY,del(4)(q35.2),dup(10)(qter). Studi di Kopenhagen, Denmark pada tahun 2006 dengan menggunakan sitogenetika konvensional pada 6 pasien retardasi mental menemukan kelainan berupa empat translokasi, satu inversi, dan satu delesi.<sup>21</sup> Studi Rodriguez et al pada 30 pasien retardasi mental di Barcelona, Spanyol, pada tahun 2004, dengan teknik FISH ditemukan 2 kelainan subtelomerik berupa delesi pada kromosom 1p36 dan translokasi kriptik yang melibatkan kromosom 1 dan 13.<sup>22</sup> Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa frekuensi kelainan struktur kromosom dari tahun ke tahun semakin meningkat seiring dengan ditemukannya teknik FISH pada sindrom mikrolelesi dan teknik HRBT (High Resolution Banding Technique) untuk mendapatkan banding kromosom yang lebih detil.<sup>21-22</sup>

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Dari hasil skrining terhadap adanya fragile site didapatkan frekuensi sebesar 0% (0/61). Jumlah anak laki-laki dengan retardasi mental (85.2%, 52/61) lebih banyak dari anak perempuan dengan retardasi mental (14.8%, 9/61). Dengan pengecatan banding terhadap 20 sampel, didapatkan satu sampel dengan kelainan jumlah berupa Trisomi 21 (5%, 1/20) dan satu sampel dengan kelainan struktur

berupa delesi pada lengan panjang kromosom 4 dan duplikasi pada lengan panjang kromosom 10 dengan konstitusi kromosom 46,XY,del(4)(q35.2),dup(10)(qter).

Berdasarkan hasil penelitian muncul beberapa saran yang mungkin dilaksanakan di masa mendatang. Pemeriksaan sitogenetika ini memiliki keterbatasan pada besarnya resolusi sehingga hanya dapat melihat keseluruhan material genom dengan resolusi sekitar >5-10 Mbp. Maka untuk memeriksa kelainan yang lebih kecil (<4 Mbp) perlu dilakukan pemeriksaan molekuler seperti FISH, MLPA, dan DNA terhadap penderita dengan retardasi mental.

#### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Sultana M.H. Faradz, Ph.D yang telah memberikan bimbingan dan masukan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Farmaditya Eka Putra, dr, Tri Indah Winarni, dan kepala sekolah SLB Negeri Semarang, dan seluruh staf laboratorium CEBIOR yang telah mengizinkan dan membantu selama penelitian berlangsung.

Dana untuk penelitian ini sebagian diperoleh dari dana RISBIN IPTEKDOK 2007.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kabra M, Gulati S. Mental retardation. *Indian J Pediatr.* 2003;70;153-158.
2. Sebastian CS. Mental retardation. *Psychiatry [serial online]* 2006 April 04 [cited 2007 Dec 20]; Available from:URL: <http://www.emedicine.com/>
3. Kay J, Tasman A. *Essentials of psychiatry: mental retardation.* West Sussex (England): John Wiley and Sons; 2006.p.285-93
4. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Cherif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European J Hum Genet.* 2006;14;701-713.
5. *Alat identifikasi anak berkebutuhan khusus.* Jakarta: Direktorat Pendidikan Luar Biasa Departemen Pendidikan Nasional; 2004
6. Ahuja AS, Thapar A, Owen MJ. Genetics of mental retardation. *Indian J Med Sci* 2005 Sep; 59(9): 407-417
7. Vanagaite LB, Taub E, Halpern GJ, Drasinover V, Magal N, Davidov B, Zlotogora J, Shohat M. Genetic screening for autosomal recessive non syndromic mental retardation in an isolated population in Israel. *European J Hum Genet* 2007;15;250-253
8. Gulati S, Wasir V. Prevention of developmental disabilities. *Indian J Pediatrics* 2005;72;975-978
9. Velagaleti GVN, Robinson SS, Rouse BM, Tonk VS, Lockhart LH. Subtelomeric rearrangement in idiopathic mental retardation. *Indian J Pediatric* 2005;72;679-684

10. Amudha S, Aruna N, Rajangam S. Consanguinity and chromosomal abnormality. *Indian J Hum Genet* 2005;11;108-110
11. Greydanus DE, Pratt HD. Syndromes and disorders associated with mental retardation. *Indian J Pediatr* 2005;72;859-864
12. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *European J Hum Genet* 2006;16;666-672
13. Helen MK. ABC of clinical genetics: chromosomal analysis. 3<sup>rd</sup> ed. London: BMJ Publishing Group; 2002.p.14-7
14. Stromme P, Hagberg G. Etiology in severe and mild mental retardation: a population based study of Norwegian children. *Indian J Hum Genet* 2000; 42; 76-86
15. Karen HH. Mental retardation. *Pediatric Neurology* [serial online] 2006 April 17 [cited 2007 Dec 20]; Available from:URL: <http://www.emedicine.com/>
16. Raymond L. Genetics of learning disability. *ACNR*; 2004;4;10-13
17. Froyen G, Bauters M, Voet T, Marynen P. X-linked mental retardation and epigenetics. *J Cell Mol Med* 2006;10;808-825
18. Raymond FL. X-linked mental retardation guide : a clinical guide. *J. Med. Genet.* 2006;43;193-200
19. Faradz SM, Armalina D. Frekuensi fragile-X pada anak-anak retardasi mental di Kecamatan Semin, Kabupaten Gunung Kidul, Daerah Istimewa Yogyakarta. *Media Medika Indonesia* 2003;4;185-191
20. Faradz SM. Retardasi mental pendekatan seluler dan molekuler. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro.2004:5-7,18-27

21. Bisgaard AM, Kirchhof M, Tumer Z, Jepsen B, Brondum-Nielsen K, Cohen M, et al. Additional chromosomal abnormalities in patients with a previously detected abnormal karyotype, mental retardation, and dysmorphic features.
22. Rodriguez RL, Badenas C, Sanchez A, Mallolas J, Carrio A, Pedrinaci S, Barrioneuvo JL, Mila M. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 2004; 65: 17–23.