



ARTIKEL ILMIAH

**DISTRIBUSI KELAINAN KROMOSOM SINDROM DOWN
DAN USIA IBU SAAT MELAHIRKAN
DI SLB NEGERI SEMARANG**

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

Disusun Oleh:

VIDYANINGTYAS BOTHI ANDRIANTI

G2A 004 175

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2008

**Distribution of Chromosomal Abnormality in Down Syndrome
and Maternal Age at SLBN Semarang**

Vidyaningtyas Bothi Andrianti¹⁾, Sultana MH Faradz²⁾

ABSTRACT

Objective: Down Syndrome is mayor cause of 25-30% mental retardation in a part of the world. Cytogenetic studies have shown that 94% cases of Down Syndrome is Trisomy due to nondisjunction, 3,5% Translocation and 2,5% Mosaic. Nondisjunction is more common in children born to mother above 35 years age, while translocation is more common in younger mothers. The aim of this study is to know the cytogenetic distribution and maternal age of Down Syndrome at SLBN Semarang.

Method: This study was a descriptive observational method. The students with characteristic of Down Syndrome from 111 mentally retarded children at SLBN Semarang during period July 2007 until June 2008 were examined. The data were collected from limited clinical examination, chromosomal analysis, and questionnaire from parents.

Result: Clinically suspect Down Syndrome was found for 24 (21,62%) out of 111 mentally retarded children at SLBN Semarang during periode July 2007 until June 2008. Based on the cytogenetic examination of 20 children with suspect Down Syndrome was identified 19 children (95 %) with Trisomy 21 (excess 1 chromosom 21) and 1 child (5 %) with (46,XX) karyotipe. This study did not find translocation nor mosaic. Parents of 19 Down Syndrome children were interviewed and showed the distribution of maternal age mostly between 36-40 years age (31,57%).

Suggestion: Genetic counselling and individual comprehensive examination should be undertaken for better management and prevention of Down Syndrome.

Conclusion: Most Down Syndrome cases were classic trisomy 21 and born from mother >35 years old.

Key Words: Down Syndrome, Maternal age, Chromosomal abnormality

¹⁾ Undergraduate Student, Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

²⁾ Professors of Genetics, Cytogenetic and Molecular Unit, Central for Biomedical Research Laboratory MFDU Semarang.

**Distribusi Kelainan Kromosom Sindrom Down dan Usia Ibu saat Melahirkan
di SLB Negeri Semarang**

Vidyaningtyas Bothi Andrianti¹⁾, Sultana MH Faradz²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: Sindrom Down merupakan penyebab umum dari 25-30% retardasi mental di dunia. Studi sitogenetik menunjukkan bahwa 94% dari kasus Sindrom Down adalah trisomi yang disebabkan oleh nondisjunction, 3,5% translokasi dan 2,5% mosaik. Nondisjunction sering terjadi pada kelahiran bayi dari ibu dengan usia 35 tahun keatas, namun translokasi biasanya terjadi pada ibu dengan usia muda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi sitogenetik dan usia ibu dari kasus Sindrom Down pada salah satu SLB di Semarang.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional dengan rancangan penelitian deskriptif. Siswa-siswi dengan karakteristik Sindrom Down dari 111 anak retardasi mental yang mencakup kelas TKLB, SDLB, SMPLB dan SMALB di SLB Negeri Semarang periode Juli 2007 – Juni 2008 dilakukan pemeriksaan klinik terbatas, pemeriksaan sitogenetik, analisis kromosom, dan wawancara terhadap orang tua siswa

Hasil: Penelitian dilakukan pada 24 (21,62 %) anak yang dicurigai Sindrom Down dari 111 anak retardasi mental di SLB Negeri Semarang periode Juli 2007 - Juni 2008. Berdasarkan pemeriksaan dari 20 anak SLB Negeri Semarang dengan penampakan klinis Sindrom Down, 19 anak (95 %) mempunyai kelainan kromosom Trisomi 21 (kelebihan 1 kromosom 21) dan 1 anak (5%) dengan kariotipe (46,XX). Dalam penelitian ini tidak ditemukan kasus dengan kelainan kromosom translokasi maupun mosaik. Dari 19 anak, setelah dilakukan wawancara dengan orang tua penderita ditemukan bahwa distribusi usia ibu saat melahirkan terbanyak adalah antara 36 - 40 tahun (31,57 %).

Saran: Konseling genetik dan pemeriksaan yang komprehensif perlu dilakukan untuk penanganan dan pencegahan Sindrom Down.

Simpulan: Kasus Sindrom Down terbanyak adalah Trisomi 21 dan dilahirkan oleh ibu usia >35 tahun.

Kata kunci: Sindrom Down, Usia Ibu saat Melahirkan, Kelainan Kromosom

¹⁾ Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾ Profesor bidang Genetik, staf Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

PENDAHULUAN

Selama perkembangan janin dalam kandungan, banyak faktor yang memegang peranan dalam proses pembentukan struktur yang abnormal. Gangguan pertumbuhan janin di dalam kandungan akan menghasilkan produk bayi dengan cacat bawaan. Penyebab cacat bawaan itu diantaranya adalah kelainan genetik termasuk kelainan kromosom, mutasi gen tunggal, infeksi, penyakit selama ibu hamil, kondisi uterus, nutrisi, obat-obatan, dan beberapa agen lingkungan seperti: alkohol, herbisida, dan merkuri¹

Terdapat beberapa jenis kelainan genetik diantaranya: gen tunggal (penurunan secara mendel), multifaktorial, kelainan kromosom, dan mutasi somatik.² Kelainan kromosom terjadi pada sekitar 10-25 % dari semua kehamilan dan menyebabkan keguguran, malformasi kongenital dan retardasi mental.³

Sindrom Down merupakan salah satu kelainan kromosom dengan insiden 0,3 – 3,4 dalam 1000 kelahiran pada beberapa bagian di dunia.⁴ Dan merupakan penyebab umum dari 25-30% retardasi mental di dunia.⁵ John Langdon Down, seorang keturunan Inggris yang pertama kali menemukan gambaran klinik dari Sindrom Down, menyatakan bahwa sindrom ini merupakan akibat dari kelainan kromosom. Lejeune dkk mengkonfirmasi adanya trisomi 21 pada Sindrom Down.⁶ Berdasarkan studi sitogenetik menunjukkan bahwa 94% dari kasus Sindrom Down adalah trisomi yang disebabkan oleh *nondisjunction*, 3,5% disebabkan oleh translokasi dan 2,5% adalah kasus mosaik.⁷ Nondisjunction sering terjadi pada kelahiran bayi dari ibu dengan usia 35 tahun keatas, namun translokasi biasanya

terjadi pada ibu dengan usia muda. Risiko mempunyai anak dengan Sindrom Down pada usia ibu 30 adalah 1:1000 kelahiran, sementara untuk usia 40 adalah 9:1000. Kenaikan usia ibu saat konsepsi sangat menentukan terhadap risiko terjadinya kelainan kromosom pada Sindrom Down.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi sitogenetik dan usia ibu dari kasus Sindrom Down pada salah satu SLB di Semarang. Meskipun banyak penelitian tentang insidensi dari Sindrom Down, namun masih sedikit penelitian pada populasi di Indonesia yang berhubungan dengan Sindrom Down dan usia ibu. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meneliti distribusi kelainan kromosom Sindrom Down dan usia ibu saat melahirkan di SLB Negeri Semarang.

SUBJEK DAN METODE PENELITIAN

Subjek

Populasi penelitian ini adalah siswa-siswi dengan karakteristik Sindrom Down dari 111 anak retardasi mental yang mencakup kelas TKLB, SDLB, SMPLB dan SMALB di SLB Negeri Semarang . Siswa-siswi memiliki rentang umur antara 4-22 tahun. Dengan mengambil sampel seluruh siswa siswi SLB Negeri Semarang yang terdiagnosa pasti Sindrom Down dengan pemeriksaan sitogenetik selama periode Juli 2007 – Juni 2008. Data didapat dari hasil pemeriksaan klinik terbatas, hasil analisis kromosom, dan kuisioner terhadap orang tua siswa.

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan rancangan penelitian deskriptif.

Pertama kali orang tua diminta persetujuan dengan menandatangani inform consent. Siswa siswi SLB Negeri yang memenuhi kriteria klinis Sindrom Down yakni mata *upslanting*, lipatan *epichantal*, hipertelorisme, jari tangan pendek dan gemuk, klinodaktili, hipotoni, dan *simian creases*. Kemudian dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan sitogenetik, sebelum diakhiri dengan wawancara orang tua mengenai riwayat kehamilan, umur ibu saat melahirkan dan dibuat pedigree. Pemeriksaan kromosom menggunakan limfosit dari darah perifer yang diskriking dengan pengecatan Giemsa solid dan dianalisis dengan G-Banding . Sepuluh tetes darah atau 7 tetes "*buffy coat*" dikultur dalam 2 media berbeda (MEM dan TC 199) yang mengandung 10% FBS (Fetal Bovin Serum), Seratus mikroliter PHA (Phytohaemagglutinin) dan antibiotik (penstrep) kemudian diinkubasi dalam suhu 37 C. Setelah 72-96 jam, sel ditahan metafasenya dengan kolkisin dan diinkubasi selama 30 menit dalam suhu 37 C. Solusion dipusingkan selama 10 menit pada 1000 RPM. Supernatan dibuang, dan ditambahkan larutan hipotonik hangat (KCL 0,075M) lalu diinkubasi 37 C dalam water bath selama 15-30 menit. Sel kemudian dipusingkan sebelum dicuci dengan larutan Carnoy's (3:1 Methanol dan Asam asetat glacial). Pemberian Carnoy's diulangi 3 kali sampai didapatkan presipitat jernih. Residu disuspensikan dengan Carnoy's secukupnya sesuai dengan banyaknya pellet. Lalu disebarakan pada gelas obyek pada lokasi yang berbeda. Preparat dicat dengan Giemsa

10% dalam larutan buffer Phosphate 6,8 selama 1 menit. Slide yang berumur lebih dari 3 hari, dicelup dalam larutan Trypsin 0,1%, PBS dan dicat dengan Giemsa 10%.⁹

Data dari hasil analisis kromosom dan wawancara dari orang tua dianalisis dengan SPSS 11.0 metode deskriptif. Hasil dari data tersebut dilaporkan dalam bentuk tabel dan grafik.

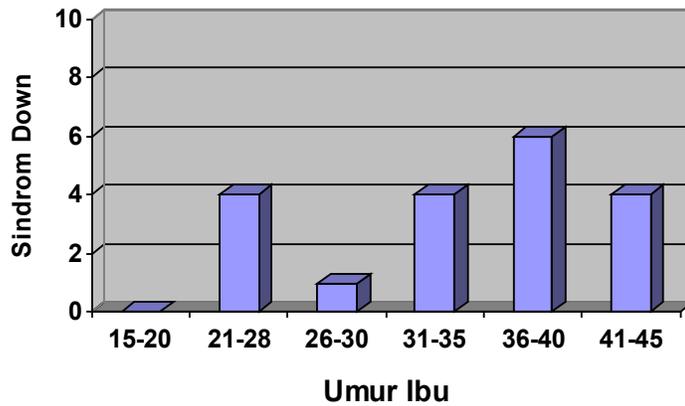
HASIL

Penelitian dilakukan pada 24 (21,62 %) anak yang dicurigai Sindrom Down dari 111 anak retardasi mental di SLB Negeri Semarang periode Juli 2007 - Juni 2008. Dari 20 anak yang dianalisis sitogenetiknya, hanya 18 yang diperiksa karena 2 telah dilakukan pada laboratorium yang sama, sementara sisanya sebanyak 4 anak tidak diizinkan oleh orang tua untuk diambil darahnya.

Berdasarkan pemeriksaan dari 20 anak SLBC Negeri Semarang dengan penampakan klinis Sindrom Down, 19 anak (95 %) mempunyai kelainan kromosom Trisomi 21 (kelebihan 1 kromosom 21) dan 1 anak (5%) dengan kariotipe (46,XX). Dalam penelitian ini tidak ditemukan kasus dengan kelainan kromosom translokasi maupun mosaik.

Informasi yang didapatkan dari wawancara keluarga adalah riwayat kehamilan, umur ibu saat melahirkan, dan pedigree dari keluarga (dapat dilihat pada grafik 1 dan tabel 1). Dari 19 anak, setelah dilakukan wawancara dengan orang tua penderita ditemukan bahwa distribusi usia ibu saat melahirkan terbanyak adalah antara 36 - 40 tahun (31,57 %).

Grafik 1. Distribusi usia ibu saat melahirkan dengan angka kejadian Sindrom Down



Tabel 1. Umur ibu saat melahirkan, jumlah abortus, paritas dan rekurensi Sindrom Down.

Sindrom Down	Umur Ibu	Jumlah Anak	Anak ke	Jumlah Abortus	Jumlah Anak Sidrom Down	Rekurensi	Keterangan
1	42	4	4	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
2	39	5	5	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
3	25	2	2	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
4	42	5	5	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
5	34	3	2	3	1	tidak ada	-
6	41	7	7	1	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
7	23	1	1	0	1	tidak ada	-
8	40	3	3	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
9	41	5	5	1	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
10	34	4	4	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
11	39	1	1	0	1	tidak ada	-
12	25	2	1	0	1	MK*	-
13	23	3	2	0	1	tidak ada	-
14	28	1	1	0	1	tidak ada	-
15	32	3	3	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
16	40	4	4	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
17	31	2	2	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
18	39	6	6	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir
19	38	2	2	0	1	tidak terdeteksi	anak terakhir

* MK adalah Malformasi Kongenital

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada 20 anak dengan penampakan klinis Sindrom Down, 19 anak (95 %) mempunyai kelainan kromosom Sindrom Down dan 1 anak (5%) dengan kariotipe (46,XX) tidak tampak kelainan jumlah dan struktur kromosom kemungkinan terdapat kelainan kromosom yang tidak bisa diamati pada mikroskop cahaya (*cryptic chromosomal aberation*).^{6,10}

Berdasarkan 19 anak yang terdiagnosis pasti Sindrom Down secara sitogenetik, ditemukan kelainan kromosom Trisomi 21 sebanyak 100 %, angka ini lebih tinggi dibandingkan laporan dari penelitian sebelumnya yakni 98,3 %.⁴

Hasil wawancara langsung orang tua 19 penderita, ditemukan bahwa frekuensi usia ibu saat melahirkan dengan kejadian Sindrom Down terbanyak adalah antara usia 36 - 40 (31,57 %). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana 32,7% anak dengan Sindrom Down dilahirkan dari ibu usia 36-40 tahun dan korelasi yang kuat antara usia ibu saat melahirkan dengan angka kejadian Sindrom Down .^{11,12} Peningkatan ini ditemukan sehubungan dengan kenaikan usia ibu yang meningkatkan risiko peristiwa *nondisjunction* pada ovum.¹¹ Terdapat beberapa hipotesis mengenai mekanisme dari *nondisjunction* yakni:

1. *Production line Hypothesis*: Pada hipotesis ini oosit matur pada usia dewasa identik dengan oogonia yang memasuki fase meiosis pada saat fetal. Oogonia yang memasuki tahap meiosis lebih lama memungkinkan untuk mengalami kecacatan pada saat pembentukan kiasma. Hal ini menyebabkan kemungkinan terjadinya *nondisjunction*.⁶

2. *Limited oocyte pool model*: Pada hipotesis ini, jumlah dari folikel akan menurun seiring dengan kenaikan usia ibu. Ketika jumlah folikel rendah, hal ini memungkinkan oosit yang tidak berada dalam kondisi optimal akan mengalami ovulasi.⁶

3. *Abberant Recombination* Pada penelitian terdapat asosiasi antara usia ibu dan perubahan rekombinasi genetik yang merupakan dua faktor risiko penting dalam *nondisjunction* kromosom 21. Perubahan pola dari rekombinasi genetik ini terlihat pada *nondisjunction* wanita usia muda.¹¹ Rekombinasi kromosom 21 (pada telomere ketiga atau *pericentromer region*) rupanya memberikan ketidakstabilan meiosis dibandingkan dengan perpindahan pada pertengahan kromosom.¹¹ Pada penelitian terbaru ditemukan bahwa *sexual intercourse* yang terlalu cepat atau terlalu lama setelah terjadinya ovulasi meningkatkan risiko kelahiran anak dengan Sindrom Down.¹³

Adanya kecenderungan anak-anak dengan Sindrom Down dilahirkan dari keluarga besar ditemukan pada 12 kasus (63,16 %) dimana dari 12 kasus tersebut 10 anak Sindrom Down dilahirkan sebagai anak terakhir (anak bungsu) dalam urutan keluarga. Urbano dkk(2007) menemukan kecenderungan dari anak-anak dengan Sindrom Down dilahirkan dalam keluarga besar dan sebagai anak terakhir.¹⁴

Dalam penelitian ini juga ditemukan frekuensi abortus pada Ibu terdapat pada 3 kasus. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa sekitar 80% dari kehamilan dengan trisomi 21 berakhir dengan abortus spontan dan bayi lahir mati, kira-kira 2% dari abortus spontan dan 1% dari bayi lahir mati kemungkinan adalah trisomi 21.^{6,15}

Berdasarkan hasil wawancara pada keluarga tidak didapatkan kasus dengan rekurensi Sindrom Down pada anak berikutnya. Hal ini mendukung hipotesis sebelumnya yang menyatakan bahwa umumnya rekurensi dari kejadian Sindrom Down dengan trisomi 21 adalah kurang dari 1%.¹⁶ Rekurensi kejadian ini kemungkinan disebabkan oleh *gonadal mosaicism* pada salah satu atau kedua orang tua.¹⁷ Translokasi cryptic pada regio pericentromer dari kromosom akrosentrik juga dapat menghasilkan pembelahan abnormal pada meiosis sehingga menyebabkan peningkatan *nondisjunction* pada karier.¹⁸

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan berupa ruang lingkup dan karakteristik sampel yang terbatas, karena hanya diambil dari 1 SLB, sehingga mempengaruhi data yang diambil dan perlu penelitian lebih luas.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil pemeriksaan kromosom anak dengan Sindrom Down di SLB Negeri Semarang didapatkan 19 anak dengan Trisomi 21 (100 %) yakni kelebihan 1 kromosom 21. Dalam penelitian ini pula ditemukan 1 anak (5%) dengan kariotipe (46,XX) tidak tampak kelainan jumlah dan struktur kromosom, sehingga diperlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Melalui pemeriksaan sitogenetik pada anak dengan Sindrom Down kita dapat mengetahui tipe dari kelainan kromosom pada Sindrom Down yang diturunkan atau yang tidak diturunkan.

Jumlah penderita Sindrom Down dapat diturunkan dengan melakukan beberapa usaha pencegahan. Salah satunya dengan konseling genetik berdasarkan

hasil pemeriksaan kromosom pasien. Dalam konseling genetika dapat dijelaskan sebab sebab genetik (diturunkan / tidak diturunkan) dan pengaruh usia ibu saat hamil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Prof. dr. Sultana M H Faradz, PhD atas bimbingannya pada penelitian ini, dr. Desy Armalina dan dr. Farmaditya E P Mundhofir sebagai ketua peneliti, pimpinan direksi beserta staf Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik (Center for Biomedical Reasearch/CEBIOR) Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang serta para reviewer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Glayden G, Lisaur T, Illustrated texbook of paediatrics. New York; Mosby Company: 2001.
2. Horwitz M. Basic consepts in medical genetics. Mc Graw Hill inc: 2000.
3. Vijayalaxmi GO. Chromosomal alternation methods, result importance in human; Berlin : 2007.
4. Wahab A, Beener A, Teebi SA. The incidence patterns of Down Syndrome in Qatar. Clin Genet 2006. 69: 360-362.
5. Wright A, Hastie N. Genes and Common Disease. Cambridge university Press;. New York : 2007.
6. Gersen L, Keagle MB. The principles of clinical cytogenetics.2nd edition. Human Press Inc; New Jersey : 2005.
7. Tarek M. The baby with Down Syndrome. ASJOG 2005. Vol: 2.
8. Ellard S, Turnpenny P. Emery's elements of medical genetics. 12th edition; Elsevier:2005
9. Husein S. Manual laboratory. Laboratorium Bioteknologi FK UNDIP unit molecular dan sitogenetik; Semarang. 1999
10. Gardner RJ, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling 3rd edition. Oxford University Press; Australia:2004.

11. Kothare S, Shetty N, Dave U. Maternal Age and Chromosomal Profile in 160 Down Syndrome Cases – Experience of a Tertiary Genetic Centre from India. *Indian J Human Genet* 2002. 2 (1): 49-53.
12. Patrianingrum M. Korelasi antara Umur Ibu saat Melahirkan dengan Kejadian Sindrom Down di Indonesia FK UNDIP 1996.
13. Sharav T. Aging Gamete in Relation to Incidence, Gender and Twinning in Down Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2005. Vol: 39 (1): 116-118.
14. Urbano RC, Hodapp RM. Divorce in Families of Children With Down Syndrome: A Population-Based Study. *American Journal On Mental Retardation* 2007. Vol 112 (4): 261-274.
15. Lein L. Mosaic Down Syndrome. Last Update:2007. Available from URL: <http://www.medgen.ubc.ca/robinsonlab/mosaic/specific/trisomy21.htm>
16. Nicholaides KH. Ultrasound Screening. Last Update:2004. Available from URL: <http://www.gyncph.dk/secher/proc/ultrasound.htm>.
17. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence : a consideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004.75 (3) : 376-385.
18. Gair JL, Arbour L, Rupps R, Jiang R, Bruyere H, Robinson WP. Recurrent trisomy 21: four cases in three generations. *Clin Genet* 2005. 68: 430-435.

