

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

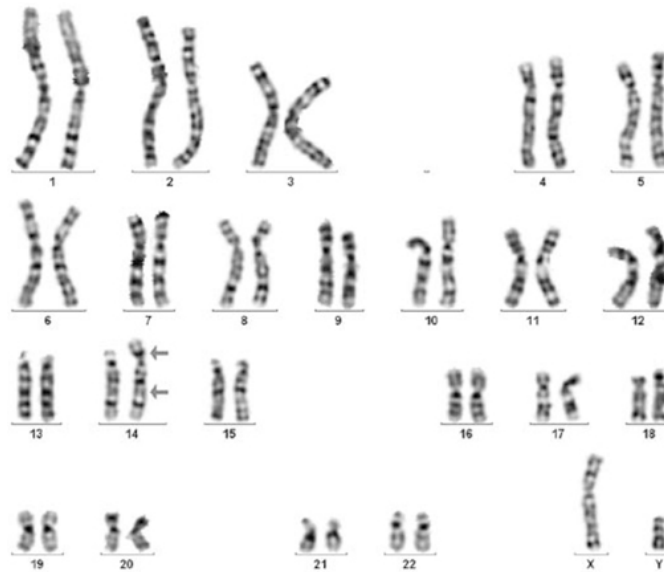
#### **2.1 Sindrom Down**

##### 2.1.1 Definisi dan klasifikasi

Sindrom Down adalah suatu kondisi dimana terdapat tambahan kromosom pada kromosom 21 atau dikenal juga dengan istilah trisomi 21 yang menyebabkan keterlambatan perkembangan fisik, ketidakmampuan belajar, penyakit jantung, tanda awal alzheimer, dan leukimia.<sup>12,13</sup> Bayi yang lahir dengan sindrom Down berkisar 1 dari 800 kelahiran hidup.<sup>14,15</sup>

Sindrom Down dibagi menjadi 3 jenis, yaitu:

1. Translokasi adalah suatu keadaan dimana tambahan kromosom 21 melepaskan diri pada saat pembelahan sel dan menempel pada kromosom yang lainnya. Kromosom 21 ini dapat menempel dengan kromosom 13, 14, 15, dan 22. Ini terjadi sekitar 3-4% dari seluruh penderita sindrom Down. Dibeberapa kasus, translokasi sindrom Down ini dapat diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Gejala yang ditimbulkan dari translokasi ini hampir sama dengan gejala yang ditimbulkan oleh trisomi 21.<sup>16</sup>

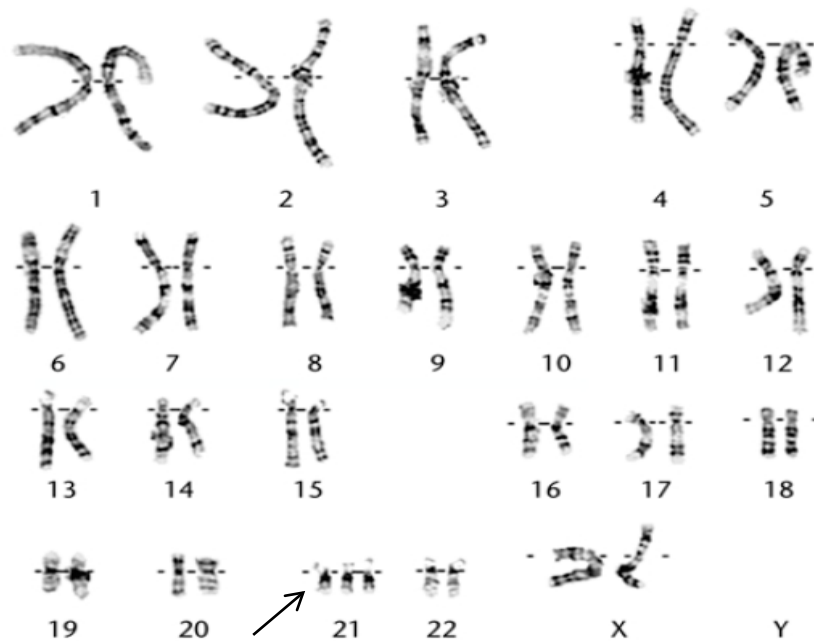


46, XY, t(14;21) (q10;q10)

**Gambar 1.** Translokasi kromosom 21.<sup>17</sup>

Pada gambar diatas, terlihat adanya translokasi kromosom 21 dengan kromosom 14 yang terjadi pada seorang pria (tanda panah).

2. Mosaik adalah bentuk kelainan yang paling jarang terjadi, dimana hanya beberapa sel saja yang memiliki kelebihan kromosom 21 (trisomi 21). Bayi yang lahir dengan sindrom Down mosaik akan memiliki gambaran klinis dan masalah kesehatan yang lebih ringan dibandingkan bayi yang lahir dengan sindrom Down trisomi 21 klasik dan translokasi. Trisomi 21 mosaik hanya mengenai sekitar 2-4% dari penderita sindrom Down.<sup>18</sup>
3. Trisomi 21 klasik adalah bentuk kelainan yang paling sering terjadi pada penderita sindrom Down, dimana terdapat tambahan kromosom pada kromosom 21. Angka kejadian trisomi 21 klasik ini sekitar 94% dari semua penderita sindrom Down.<sup>19,20,21</sup>



**Gambar 2.** Kromosom penderita sindrom Down.<sup>22</sup>

Dari gambar diatas terlihat adanya kelainan kromosom berupa 47,XX,+21 pada wanita dengan sindrom Down (tanda panah).

### 2.1.2 Etiologi

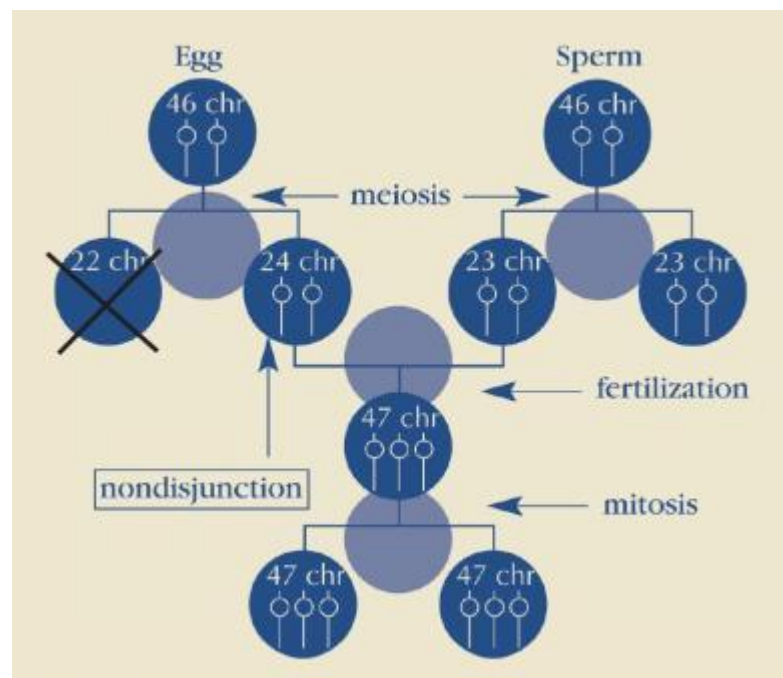
Sindrom Down biasanya disebabkan karena kegagalan dalam pembelahan sel atau disebut *nondisjunction*. Tidak diketahui mengapa hal ini dapat terjadi. Namun, diketahui bahwa kegagalan dalam pembelahan sel ini terjadi pada saat pembuahan dan tidak berkaitan dengan apa yang dilakukan ibu selama kehamilan.<sup>23</sup>

Pada sindrom Down, trisomi 21 dapat terjadi tidak hanya pada saat meiosis pada waktu pembentukan gamet, tetapi juga dapat terjadi saat mitosis awal dalam perkembangan zigot. Oosit primer yang perkembangannya terhenti pada saat profase meiosis I tidak berubah pada tahap tersebut sampai terjadi ovulasi. Diantara waktu tersebut, oosit mengalami *nondisjunction*. Pada sindrom Down, pada meiosis I menghasilkan ovum yang mengandung 21 autosom dan

apabila dibuahi oleh spermatozoa normal, yang membawa autosom 21, maka terbentuk zigot trisomi 21.<sup>24</sup> *Nondisjunction* ini dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:

1. Adanya virus/infeksi<sup>25</sup>
2. Radiasi<sup>25</sup>
3. Penuaan sel telur. Dimana peningkatan usia ibu berpengaruh terhadap kualitas sel telur. Sel telur akan menjadi kurang baik dan pada saat terjadi pembuahan oleh spermatozoa, sel telur akan mengalami kesalahan dalam pembelahan.<sup>26</sup>
4. Gangguan fungsi tiroid. Dibeberapa penelitian ditemukan adanya hipotiroid pada anak dengan sindrom Down termasuk hipotiroid primer dan transien, *pituitary-hypothalamic hypothyroidism*, defisiensi *thyroxin-binding globulin* (TBG) dan kronik limfositik tiroiditis. Selain itu, ditemukan pula adanya autoimun tiroid pada anak dengan usia lebih dari 8 tahun yang menderita sindrom Down.<sup>27,28,29,30</sup>
5. Umur ibu. Wanita dengan usia lebih dari 35 tahun lebih berisiko melahirkan bayi dengan sindrom Down dibandingkan dengan ibu usia muda (kurang dari 35 tahun). Angka kejadian sindrom Down dengan usia ibu 35 tahun, sebesar 1 dalam 400 kelahiran. Sedangkan ibu dengan umur kurang dari 30 tahun, sebesar kurang dari 1 dalam 1000 kelahiran. Perubahan endokrin, seperti meningkatnya sekresi androgen, menurunnya kadar hidroepiandrosteron, menurunnya konsentrasi estradiol sistemik, perubahan konsentrasi reseptor hormon, dan hormon LH (*Luteinizing*

*Hormone*) dan FSH (*Follicular Stimulating Hormone*) yang secara tiba-tiba meningkat pada saat sebelum dan selama menopause, dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya *nondisjunction*.<sup>23,31</sup>



**Gambar 3.** *Nondisjunction*.<sup>32</sup>

Pada gambar diatas, terlihat adanya kesalahan dalam pembelahan sel atau disebut *nondisjunction* yang terjadinya pada saat meiosis, sehingga terjadi kelebihan jumlah kromosom didalam tubuh manusia, yaitu menjadi 47 kromosom.

Selain *nondisjunction*, penyebab lain dari sindrom Down adalah *anaphase lag*. Yaitu, kegagalan dari kromosom atau kromatid untuk bergabung ke salah satu nukleus anak yang terbentuk pada pembelahan sel, sebagai akibat dari terlambatnya perpindahan/pergerakan selama anafase. Kromosom yang tidak masuk ke nukleus sel anak akan menghilang. Ini dapat terjadi pada saat meiosis ataupun mitosis.<sup>33</sup>

### 2.1.3 Gambaran klinis

Beberapa individu memiliki sebagian besar gambaran klinis dibawah ini, sementara lainnya hanya menunjukkan beberapa gambaran klinis saja. Gambaran klinis penderita sindrom Down, yaitu mata sipit dengan sudut bagian tengah membentuk lipatan (*epicanthal folds*), mulut yang mengecil dengan lidah besar sehingga tampak menonjol keluar (*macroglossia*), bentuk kepala yang relatif lebih kecil dibandingkan dengan orang normal (*microcephaly*), rajah telapak tangan yang melintang lurus/horizontal (*simian crease*), penurunan tonus otot (*hypotonia*), jembatan hidung datar (*depressed nasal bridge*), bertubuh pendek, gangguan pendengaran, dagu yang lebih kecil (*micrognathia*), dan gigi lebih kecil dari normal (*microdontia*).<sup>9,34</sup>

Tabel 2. Prevalensi gangguan kesehatan pada anak dengan sindrom Down.<sup>35</sup>

<b>Masalah Kesehatan</b>	<b>Prevalensi (%)</b>
<b>Kelainan jantung bawaan</b>	44-58
Gangguan penglihatan	38-80
Gangguan pendengaran	38-78
<i>Obstructive sleep apnoea syndrome</i>	57
<i>Wheezing airway disorders</i>	30-36
Kelainan gastrointestinal bawaan	4-10
<i>Coeliac disease</i>	5-7
Obesitas	30-35
<i>Transient myeloproliferative disorder</i>	10
Gangguan tiroid	28-40
<i>Atlanto-axial instability</i>	10-30
Anomali traktus urinarius	3.2
Masalah kulit	1.9-39.2
Masalah kebiasaan	18-38

## 2.2 Kelainan Kromosom

Paling sedikit 8% kelahiran mengalami kelainan kromosom yang menyebabkan sekitar 50% aborsi trimester pertama dan 5%-7% lahir mati dan kematian neonatus. Kelainan kromosom yang masih memungkinkan janin hidup tetapi menimbulkan morbiditas berat terjadi pada 0,65% neonatus. Susunan kromosom seseorang atau kariotip, diuraikan dengan menggunakan *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*.<sup>36</sup>

### 2.2.1 Jenis Kelainan Kromosom

Kelainan kromosom terjadi pada jumlah dan strukturnya.

#### A. Kelainan jumlah (Aneuploidi)

Jumlah kromosom pada manusia adalah 44 autosom, tersusun dalam pasangan yang diberi nomor dari 1 hingga 22, dan satu pasang kromosom seks. Aneuploidi adalah keadaan dimana seseorang kehilangan satu kromosom (monosomi) atau memiliki lebih dari dua kromosom (trisomi).<sup>37</sup>

##### 1. Trisomi

Kelainan jumlah paling sering disebabkan oleh *nondisjunction*, yaitu kromosom berpasangan dengan benar, tetapi gagal memisah sewaktu meiosis. Risiko *nondisjunction* meningkat seiring usia ibu.<sup>36</sup>

Trisomi 16 dilaporkan menyebabkan 16% kematian trimester pertama, namun kelainan ini belum pernah dijumpai pada kehamilan akhir. Aneuploidi yang memungkinkan

kelangsungan hidup melewati trimester pertama adalah trisomi 13, 18, dan 21.

Trisomi 21 disebut juga sindrom Down, terjadi pada 1 dari 800 hingga 1000 neonatus. Hampir 95% kasus sindrom Down terjadi akibat *nondisjunction* kromosom 21 ibu. Trisomi 18 juga dikenal sebagai sindrom Edward dan terjadi pada 1 dari 8000 neonatus. Orang dengan sindrom Edward akan mengalami disabilitas intelektual berat dan menyebabkan terjadinya kelainan pada beberapa bagian tubuh. Dan trisomi 13 juga dikenal sebagai sindrom Patau dan terjadi pada sekitar 1 dari 20.000 kelahiran. Beberapa penderita trisomi 13 akan mengalami disabilitas intelektual berat.<sup>36,38</sup>

## 2. Monosomi

Monosomi hampir selalu menyebabkan kematian, kecuali monosomi X yang juga dikenal sebagai sindrom Turner. Sindrom Turner terjadi pada wanita, dimana hanya memiliki satu kromosom seks. Prevalensi kejadian ini adalah 1 dari 2500 kelahiran hidup.<sup>38</sup>

## 3. Poliploidi

Tambahan kromosom merupakan penyebab sekitar 20% abortus dini dan jarang dijumpai pada kehamilan tahap lanjut. Triploidi adalah kelainan yang tersering.<sup>36</sup>



#### 4. Kromosom seks tambahan

Wanita dengan 47,XXX dan pria dengan 47,XXY (juga dikenal dengan sindrom Klinefelter) cenderung memiliki tubuh yang tinggi tetapi tidak ada pertumbuhan seks sekunder.<sup>36,38</sup> Baik pada XXX maupun XXY memiliki rerata IQ lebih rendah daripada orang normal.<sup>36</sup> Selain itu, ada juga pria dengan 47,XYY atau disebut juga dengan sindrom Jacob yang terjadi pada 1 dari 1000 kelahiran hidup.<sup>38</sup>

### B. Kelainan struktur

Kelainan ini dapat disebabkan akibat kesalahan pada saat proses penyatuan yang terjadi saat crossing over pada meiosis I.<sup>36</sup>

#### 1. Delesi

Delesi adalah hilangnya suatu bagian kromosom yang disebabkan karena adanya kesalahan *crossover* selama meiosis, dan dapat juga disebabkan karena adanya penyakit genetik yang serius. Delesi 4p atau dikenal juga sebagai sindrom Wolf-Hirschhorn yang menyebabkan hambatan pertumbuhan janin, hipotonia, penampilan wajah yang khas, disabilitas intelektual berat, dan defek kulit kepala di garis tengah posterior (aplasia kutis). Delesi 5p, yaitu delesi parsial lengan pendek kromosom 5 menyebabkan sindrom Cri Du Chat. Bayi dengan delesi 5p mengalami hambatan pertumbuhan, hipotonia, dan disabilitas intelektual berat. Mereka kadang-kadang diidentifikasi berdasarkan

tangisannya yang keras, bernada tinggi mirip kucing, ini diakibatkan kelainan perkembangan laring.<sup>36,38</sup>

## 2. Translokasi

Suatu keadaan dimana terjadi perpindahan materi kromosom yang satu dengan yang lainnya. Pertukaran ini biasanya tidak disertai dengan hilangnya materi DNA sehingga disebut *balanced translocation*. Namun pada *carrier balanced translocation*, akan memberikan keturunan dengan *unbalanced translocation*, yaitu suatu keadaan dimana perpindahan materi kromosom ini, disertai dengan hilangnya materi DNA. Translokasi resiprokal atau segmen ganda adalah tata ulang materi kromosom, ditandai dengan terjadinya pemutusan di dua kromosom yang berbeda. Kemudian terjadi pertukaran fragmen-fragmen sebelum pemutusan tersebut diperbaiki. Translokasi robertsonian terjadi akibat fusi di sentromer dua kromosom akrosentrik, yaitu kromosom 13, 14, 15, 21, dan 22. Translokasi ini terjadi pada sekitar 1 dari 1000 neonatus (lihat gambar 8).<sup>36,38</sup>

## 3. Inversi

Inversi terjadi jika terdapat dua pemutusan di kromosom yang sama, dan materi genetik yang terletak diantara titik-titik pemutusan tersebut mengalami pembalikan (inversi) sebelum pemutusan diperbaiki. Inversi parasentrik adalah inversi ketika bahan genetik yang terbalik berasal hanya dari satu lengan, dan tidak melibatkan

sentromer. Inversi perisentrik terjadi jika pemutusan berlangsung di masing-masing lengan, dan melibatkan sentromer.<sup>36,38</sup>

#### 4. Isokromosom

Yaitu suatu keadaan dimana salah satu lengan kromosom mengalami delesi, kemudian digantikan oleh duplikasi dari lengan yang lainnya, sehingga lengan panjang dan lengan pendek tampak identik.<sup>36</sup>

#### 5. Insersi

Suatu keadaan yang terjadi karena segmen dari salah satu kromosom dimasukkan kedalam kromosom yang lain.<sup>38</sup>

#### 6. Duplikasi

Yaitu adanya dua salinan salah satu segmen kromosom pada kromosom yang sama.<sup>38</sup>

### **2.3 Analisis Sitogenetik**

Analisis sitogenetik adalah studi tentang jumlah dan struktur umum dari 46 kromosom, yang juga dikenal sebagai kariotip. Kromosom dari sel-sel tubuh (biasanya dari sel darah putih) dihitung jumlahnya normal atau tidak, dan struktur kromosom dilihat apakah ada delesi atau duplikasi.<sup>10</sup> Pengambilan darah pasien diambil dari darah vena/kapiler berheparin. Darah yang telah diambil kemudian diteteskan kedalam media-media yang berbeda, yaitu RPMI1640, MEM, dan TC199. Proses ini disebut dengan proses penanaman dimana dibutuhkan waktu sekitar 3-4 hari sebelum proses pemanenan. Pada proses pemanenan dibutuhkan larutan colchicine atau colcemid, yang berperan untuk menghentikan proses

mitosis (metafase). Proses selanjutnya, yaitu proses pengecatan. Setelah proses pengecatan selesai, preparat dapat dilihat dibawah mikroskop untuk dinilai apakah ada kelainan kromosom atau tidak.

Indikasi untuk dilakukannya analisis sitogenetik adalah sebagai berikut :

1. Gagal tumbuh, keterlambatan perkembangan, perawakan pendek, alat kelamin ambigu, dan disabilitas intelektual
2. Lahir mati dan kematian neonatus: insiden kelainan kromosom lebih tinggi pada bayi lahir mati dan bayi yang meninggal tak lama setelah lahir (masing-masing sekitar 10%) dibandingkan kelahiran hidup (0,7%). Analisis sitogenetik mungkin dapat mengidentifikasi penyebab kematian dan memberikan informasi penting untuk diagnosis prenatal pada kehamilan yang mendatang
3. Analisis sitogenetik direkomendasikan untuk wanita hamil dengan riwayat kehamilan sebelumnya dengan bayi sindrom Down, pasangan dengan riwayat infertilitas, dan keguguran berulang.<sup>10,11</sup>