



Sindrom Down: Skrining, Diagnosis, dan Konsekuensi Kesehatan

Evita Zevanya

Program Studi Profesi Dokter, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Down merupakan penyakit bawaan atau kelainan genetik berupa kelebihan satu kromosom 21 yang menyebabkan berbagai manifestasi klinis dan gangguan kesehatan. Sindrom Down merupakan abnormalitas kromosom yang paling sering terdiagnosis. Kelainan ini menempati posisi teratas kecacatan sejak lahir di Indonesia. Abnormalitas kromosom menyebabkan anak sindrom Down lebih berisiko dan lebih sering mengalami berbagai gangguan kesehatan. Skrining dan kriteria yang tepat perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis.

Kata Kunci: Diagnosis, konsekuensi kesehatan, sindrom Down, skrining.

ABSTRACT

Down syndrome is congenital or genetic abnormality with extra chromosome 21 causing various clinical manifestations and health problem. Down syndrome ranked first as the most common cause of birth defect in Indonesia. Chromosomal abnormality cause Down syndrome children have a higher risk and more common health problems. Down syndrome can burden family or caregiver physically, socially, financially, and emotionally. Proper screening and diagnosis criteria need to be done to establish the diagnosis. **Evita Zevanya. Down Syndrome: Screening, Diagnosis, and Health Consequences.**

Keywords: Diagnosis, health consequences, Down syndrome, screening.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Sindrom Down adalah penyakit bawaan atau kelainan genetik berupa kelebihan satu kromosom 21 atau terdapat tiga salinan kromosom 21; menyebabkan gangguan kognitif, malformasi kongenital, gangguan imun, gangguan jantung bawaan, dan kelainan tambahan lainnya. Sindrom Down merupakan abnormalitas kromosom yang paling sering dijumpai.¹ WHO memperkirakan terdapat 1 kejadian sindrom Down dari 1.000 kelahiran hidup. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riset Kesehatan Dasar) oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, kasus sindrom Down di Indonesia meningkat dari tahun 2010 (0,12%), 2013 (0,13%), hingga 2018 (0,21%), menempati posisi teratas kecacatan sejak lahir di Indonesia tahun 2018.²

Anak sindrom Down memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami cacat tambahan dan gangguan kesehatan. Jumlah kasus baru pasien perempuan sindrom Down yang dirawat jalan di Indonesia meningkat dari tahun 2015

(889), 2016 (2.011), hingga 2017 (2.124). Pasien laki-laki sindrom Down dirawat jalan jumlahnya bervariasi, yaitu sebanyak 758 (tahun 2015), 2.438 (tahun 2016), dan 2.006 (tahun 2017). Jumlah pasien dengan sindrom Down yang dirawat inap meningkat dari tahun 2015 (369), 2016 (760), hingga 2017 (1.305).²

Kejadian sindrom Down dapat membebani keluarga atau *caregiver* secara fisik, sosial, ekonomi, dan emosional. Beban meningkat pada anak dengan komorbid seperti penyakit jantung bawaan dan gangguan pendengaran. Lebih dari 50% *caregiver* memiliki masalah kesehatan fisik dan mengonsumsi obat-obatan rutin.³ Stigma masyarakat terhadap anak sindrom Down menyebabkan keluarga cenderung menutup diri dari kehidupan sosial. Stigma dan kurangnya dukungan sosial menambah beban emosional keluarga. Beban ekonomi sering menimbulkan masalah pernikahan hingga perceraian pada keluarga anak.⁴ Mengingat banyaknya masalah potensial, skrining sindrom Down menjadi

penting.

SKRINING DAN DIAGNOSIS

Skrining prenatal sindrom Down dapat dilakukan secara non-invasif dan invasif. Yang termasuk metode non-invasif, antara lain pemeriksaan triad, quad, dan translusensi nuchal. Jika hasil skrining non-invasif positif, perlu dikonfirmasi dengan skrining invasif. Pemeriksaan invasif meliputi amniosentesis, *chorionic villous sampling* (CVS), dan *percutaneous umbilical blood sampling* (PUBS). Skrining dilakukan pada ibu dengan risiko tinggi, seperti berusia >35 tahun dan riwayat melahirkan anak sindrom Down.⁵

Scanning translusensi nuchal dilakukan pada trimester pertama antara minggu ke-11 hingga ke-14 kehamilan, sensitivitas terbaik pada minggu ke-11. Metode ini dilakukan dengan mengukur ketebalan area translusen antara jaringan subkutan kulit dan jaringan lunak sekitar vertebra servikal melalui pemeriksaan sonografi. Nilai normal ketebalan area tersebut

Alamat Korespondensi email: zevanyaevita@gmail.com



ialah 38-84 mm. Peningkatan ketebalan area translusensi meningkatkan kemungkinan janin memiliki abnormalitas genetik. Skrining tersebut mampu mendeteksi 64%-70% janin dengan sindrom Down dengan nilai positif palsu sebesar 5%.⁶

Pada fetus dengan sindrom Down, serum beta-hCG terdeteksi lebih tinggi (2,0 MoM/*multiples of the normal median*) dan PAPP-A lebih rendah (0,5 MoM) dibandingkan fetus normal. Analisis serum beta-hCG dan PAPP-A dilakukan pada trimester pertama. Skrining kombinasi *scanning* translusensi nuchal dengan analisis serum memiliki tingkat deteksi lebih tinggi.⁶

Pemeriksaan triad dan quad dilakukan pada trimester kedua minggu ke-15 dan ke-20 kehamilan. Triad (*triple*) terdiri atas kadar serum AFP, hCG, dan estriol tidak terkonjugasi. Jika ditambah dengan pemeriksaan kadar *dimetric inhibin alpha*, disebut quad (*quadruple*). Pemeriksaan triad dan quad pada kehamilan janin dengan sindrom Down menunjukkan kadar serum AFP lebih rendah (0,7 MoM), hCG lebih tinggi (2,0 MoM), estriol tidak terkonjugasi lebih rendah (0,8 MoM), dan *dimetric inhibin alpha* lebih tinggi (1,8 MoM) dibandingkan kehamilan janin normal.⁶

Skrining sonografi dilakukan pada trimester pertama dan kedua. Pada trimester pertama didapati tanda khas translusensi nuchal atau *soft sign*, selain itu dapat juga terlihat gambaran absen tulang hidung fetal, pelebaran sudut frontomaksilaris wajah, regurgitasi trikuspid, dan aliran abnormal duktus venosus pada janin dengan sindrom Down. Pelebaran sudut frontomaksilaris wajah mengindikasikan gambaran wajah cenderung datar.⁶

Soft sign merupakan gambaran khas janin dengan sindrom Down. Gambaran dijumpai pada skrining sonografi trimester kedua antara minggu ke-15 hingga 20 usia kehamilan. Berikut deskripsi gambaran *soft sign* pada janin sindrom Down.⁶

- a. *Brachycephaly*
- b. Klinodaktili
- c. Usus ekogenik
- d. Wajah datar
- e. Fokus ekogenik intrakardiak
- f. Absen atau hipoplasia tulang hidung
- g. Penebalan lipatan kulit nuchal
- h. Dilatasi ringan renal-pelvis

- i. '*Sandal gap*' antara jari kaki pertama dan kedua
- j. Lebar telinga lebih pendek
- k. *Single transverse palmar crease*
- l. Arteri *umbilical* tunggal
- m. Femur dan humerus pendek, dan
- n. Pelebaran sudut iliaka

Temuan *soft sign* meningkatkan risiko janin menderita sindrom Down. Tidak semua janin dengan sindrom Down menunjukkan gambaran khas pada skrining sonografi.⁶

Ada 2 strategi kombinasi skrining sindrom Down, yaitu terintegrasi dan sekuensial. Strategi terintegrasi merupakan kombinasi hasil skrining trimester pertama dan kedua yang terdiri dari 7 parameter, yaitu translusensi nuchal, PAPP-A, hCG atau beta-hCG, dan quad.⁶

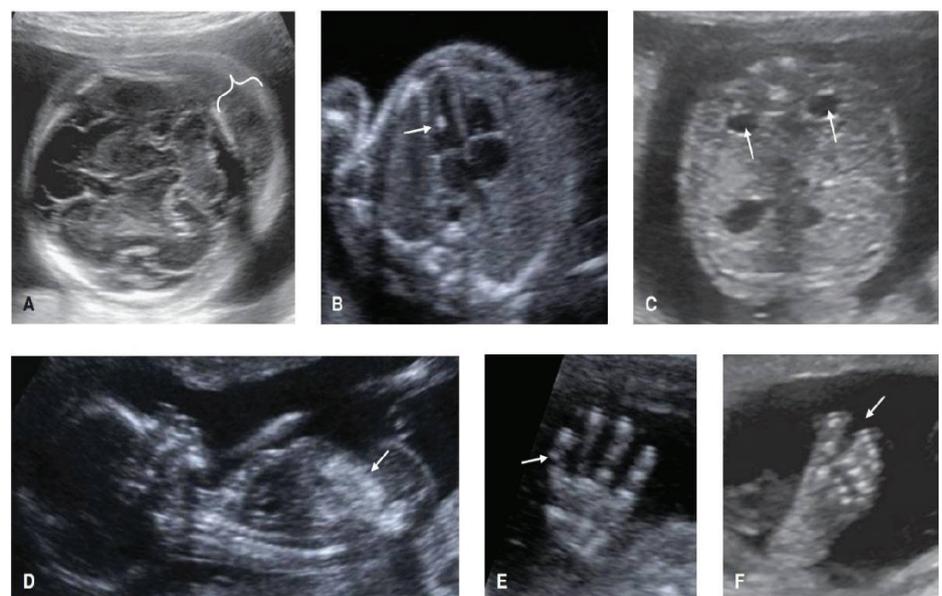
Strategi sekuensial terdiri atas sekuensial bertahap dan sekuensial kontigen.

Skrining sekuensial bertahap, yaitu jika ibu hamil dengan hasil skrining risiko tinggi sindrom Down pada trimester pertama dengan translusensi nuchal, PAPP-A, hCG atau beta-hCG, dan quad, direkomendasikan pemeriksaan diagnostik metode invasif. Jika hasil skrining sindrom Down trimester pertama negatif, direkomendasikan kembali skrining pada trimester kedua.

Skrining sekuensial kontigen membagi ibu dalam 3 kategori, yaitu risiko tinggi, sedang, dan rendah berdasarkan hasil skrining pada trimester pertama dengan translusensi nuchal, PAPP-A, hCG atau beta-hCG, dan quad. Ibu dengan risiko tinggi berdasarkan hasil skrining

Tabel 1. Tingkat positif palsu skrining sindrom Down dengan sonografi pada trimester kedua.⁶

Penanda Sonografi	Tingkat Positif Palsu (%)
Penebalan lipatan kulit nuchal	0,5
Dilatasi renal-pelvis	2,0-2,2
Fokus ekogenik intrakardiak	3,8-3,9
Usus terlihat ekogenik	0,5-0,7
Femur pendek	3,7-3,9
Humerus pendek	0,4
Didapati satu tanda	10,0-11,3
Didapati dua tanda	1,6-2,0
Didapati tiga atau lebih tanda	0,1-0,3



Gambar 1. Penanda sonografi sindrom Down. A. Penebalan lipatan kulit nuchal. B. Fokus ekogenik intrakardiak. C. Dilatasi ringan renal-pelvis. D. Usus ekogenik. E. Klinodaktili. F. *Sandal gap*.⁶

TINJAUAN PUSTAKA



pada trimester pertama direkomendasikan melakukan pemeriksaan diagnostik dengan metode invasif. Ibu dengan risiko sedang berdasarkan hasil skrining pada trimester pertama direkomendasikan melakukan skrining pada trimester kedua. Jika hasil skrining sindrom Down trimester pertama negatif atau risiko kurang dari 1:1000, tidak perlu pemeriksaan lanjutan. Metode ini bersifat hemat biaya bagi pasien.⁶

Metode skrining sindrom Down terbaru ialah *cell-free fetal DNA*. Skrining menggunakan teknik *massively parallel sequencing* atau *chromosome selective sequencing* untuk mengisolasi *cell-free fetal DNA* dari plasma maternal. Sindrom Down dapat terdeteksi

sejak minggu ke-10. Tingkat deteksi skrining tinggi yaitu sebesar 98%, namun tidak dimaksudkan untuk mengganti analisis sitogenetik sebagai pemeriksaan *gold standard* penegakan diagnosis sindrom Down.⁶

Skrining *cell-free fetal DNA* hanya dilakukan pada kehamilan risiko tinggi. Menurut the American College of Obstetricians and Gynaecologists, metode ini direkomendasikan pada ibu hamil berusia ≥ 35 tahun, didapati gambaran sonografi khas sindrom Down, riwayat kehamilan trisomi 21, 18, dan 13, ibu atau ayah merupakan karier translokasi Robertsonian, dan hasil skrining positif sindrom Down pada trimester pertama, kedua, atau keduanya.⁶

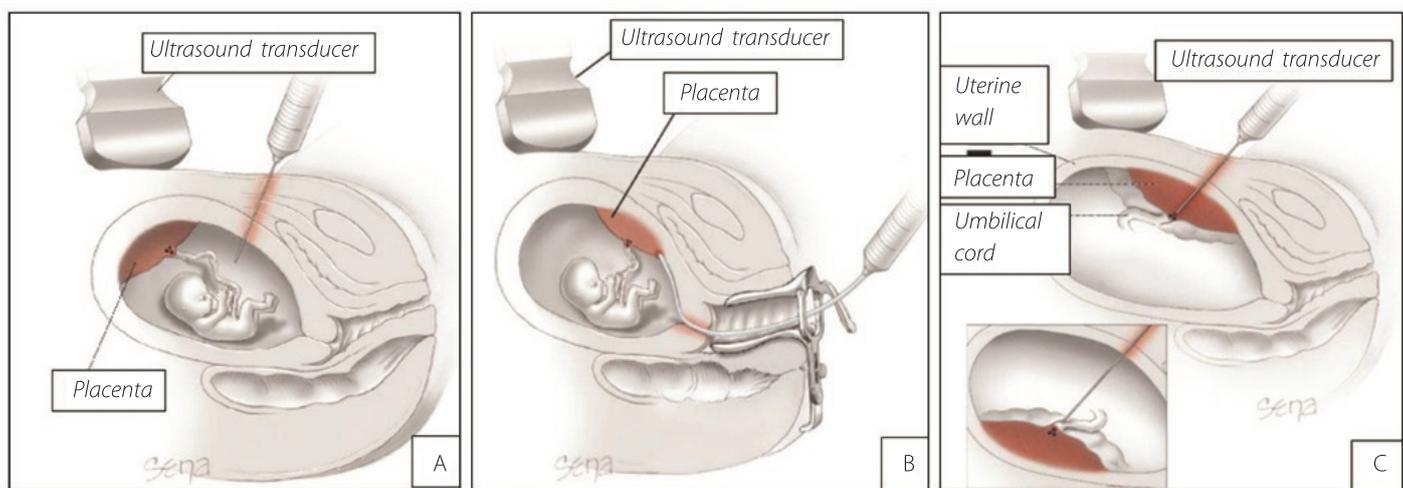
Pemeriksaan diagnostik invasif prenatal sindrom Down yang paling sering digunakan ialah amniosentesis. Amniosentesis bertujuan untuk mengambil sampel cairan amniotik. Prosedur amniosentesis dilakukan antara minggu ke-15 hingga 20 usia kehamilan.⁶

CVS (*chorionic villous sampling*) dilakukan untuk mengambil sampel sel plasenta. Metode ini dilakukan antara minggu ke-10 hingga 13 kehamilan. Prosedur dapat dilakukan secara transabdominal atau *transcervical*. Keuntungan CVS adalah bisa dilakukan pada usia kehamilan lebih awal.⁶

Prosedur PUBS atau kordosentesis dilakukan untuk mengambil sampel darah fetal melalui

Tabel 2. Strategi skrining sindrom Down dan tingkat deteksinya.⁶

Strategi	Parameter/Teknik	Tingkat Deteksi (%)
Skrining trimester pertama	Translusensi nuchal, PAPP-A, dan hCG atau beta-hCG	79-87
Translusensi nuchal	Hanya translusensi nuchal	64-70
Pemeriksaan triad	serum AFP, hCG, dan estriol tidak terkonjugasi	61-70
Pemeriksaan quad	serum AFP, hCG, estriol tidak terkonjugasi maternal, dan <i>dimetric inhibin alpha</i>	74-81
Skrining terintegrasi	Skrining trimester pertama dan quad, hasil disimpulkan setelah pemeriksaan quad	94-96
Skrining sekuensial bertahap	Skrining trimester pertama dan quad, jika hasil skrining trimester pertama : <ul style="list-style-type: none"> ■ menunjukkan hasil positif → disarankan melakukan pemeriksaan diagnostik invasif, ■ menunjukkan hasil negatif → disarankan melakukan pemeriksaan quad. 	90-95
Skrining sekuensial kontigen	Skrining trimester pertama dan quad, jika : <ul style="list-style-type: none"> ■ risiko tinggi → disarankan melakukan pemeriksaan diagnostik invasif, ■ risiko sedang → disarankan melakukan pemeriksaan quad, ■ risiko rendah → tidak perlu melakukan pemeriksaan lanjutan. 	88-94
Skrining <i>cell-free fetal DNA</i>	<i>Massively parallel genomic sequencing</i>	98



Gambar 2. Pemeriksaan diagnostik invasif prenatal sindrom Down. A. Amniosentesis. B. CVS (*chorionic villous sampling*). C. PUBS (*percutaneous umbilical blood sampling*).⁶



vena umbilikalis. Pengambilan sampel harus dilakukan secara hati-hati karena injeksi pada pembuluh darah arteri fetal dapat menyebabkan vasospasme dan bradikardi fetal. Sampel diperiksa untuk mengidentifikasi adanya kelainan kromosom pada janin.⁶ Pengambilan sampel dengan metode invasif diikuti analisis sitogenetik. Uji molekuler dalam analisis sitogenetik, antara lain FISH, MLPA, dan QF-PCR. Analisis sitogenetik fetal (*fetal karyotyping*) merupakan *gold standard* diagnosis sindrom Down.⁵

Tujuan analisis sitogenetik adalah untuk mengetahui adanya kelainan struktur atau jumlah kromosom. Indikasi pemeriksaan ini adalah keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan, berperawakan pendek, ambiguitas jenis kelamin, disabilitas intelektual, dan lahir mati. Individu dengan infertilitas dan abortus berulang direkomendasikan melakukan analisis sitogenetik.⁵

Prosedur analisis sitogenetik meliputi penanaman, pengecatan, dan pengamatan preparat. Sampel diambil dari darah vena atau kapiler. Prosedur diawali dengan proses penanaman, yaitu dengan meneteskan darah pada media RPMI1640, MEM, dan TC199. Selanjutnya ditambahkan larutan *colchicine* atau *colcemid* untuk menghentikan mitosis (fase metafase) sel. Proses penanaman dilakukan selama 3-4 hari. Setelah penanaman, dilakukan proses pengecatan dengan Giemsa dan pengamatan preparat di bawah mikroskop untuk menilai kromosom.⁵

Penegakan diagnosis sindrom Down post-natal dilakukan melalui pemeriksaan fisik dan analisis sitogenetik neonatus. Diagnosis klinis dilakukan dengan kriteria diagnosis Hall atau *Hall's ten signs of Down syndrome* yang disebut *cardinal sign*. Jika didapati >6 *cardinal sign*, kemungkinan besar bayi menderita sindrom Down (**Tabel 3**).⁷

Sistem skoring *Fried's index* dapat pula digunakan untuk diagnosis klinis sindrom Down. *Fried's index* mencakup 8 tanda untuk penegakan diagnosis sindrom Down pada neonatus: (1) kulit bagian leher tebal; (2) sudut mulut mengarah ke bawah; (3) hipotonia generalis; (4) wajah terlihat datar; (5) displasia telinga; (6) lipatan epikantus mata; (7) jarak yang lebar antara jari kaki pertama dan kedua; dan (8) lidah menjulur. Setiap tanda diberi

skor 1. Diagnosis klinis sindrom Down dapat ditegakkan jika jumlah skor 6-8, sedangkan skor total 0-3 dapat menyingkirkan diagnosis. Pemeriksaan dilakukan dalam 1 minggu pertama kehidupan neonatus dengan durasi 5 menit setiap pemeriksaan.⁸ *Fried's index* sering digunakan dalam praktik klinis. Penggunaan skor tersebut akurat pada 73% neonatus suspek sindrom Down. Sistem skoring ini berguna dan cukup akurat untuk diagnosis klinis sindrom Down.⁸

Satu per tiga kasus sindrom Down yang didiagnosis klinis terbukti negatif melalui konfirmasi analisis sitogenetik. Diagnosis klinis sindrom Down pada bayi prematur lebih sulit karena bayi tidak langsung menunjukkan manifestasi klasik sindrom Down. Diagnosis pasti sindrom Down memerlukan analisis sitogenetik.⁹

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis bervariasi pada setiap anak sindrom Down. Ada manifestasi minor dan mayor. Manifestasi minor tidak menimbulkan gangguan kesehatan secara signifikan,

sedangkan manifestasi mayor menimbulkan gejala dan gangguan kesehatan secara signifikan dan dapat mengancam nyawa. Karakteristik fisik pada bayi atau anak dengan sindrom Down sangat khas sehingga mudah dikenali. Berikut karakteristik fisik khas sindrom Down yang bersifat minor.⁴

- Ukuran kepala relatif lebih kecil (*mild microcephaly*) dibandingkan anak tanpa sindrom Down.
- Deformitas tulang tengkorak yang lebih pendek dan diameter biparietal lebih lebar (*brachycephaly*).
- Bagian *occiput* atau kepala belakang datar.
- Ubun-ubun bayi menutup lebih lambat dan ukurannya lebih besar dibandingkan bayi tanpa sindrom Down.
- Mata terlihat sipit dengan fissura palpebra oblik keatas dan sudut bagian tengah alis mata melipat kearah dalam, disebut pula sebagai lipatan epikantus (*epicanthal fold*).
- Terdapat bintik putih pada permukaan iris mata yang membentuk pola cincin

Tabel 3. Kriteria diagnosis Hall.⁷

<i>Cardinal Sign</i>	Frekuensi (%)	Deskripsi <i>Cardinal Sign</i>
Refleks Moro lemah	85	Jika bagian kepala bayi dilepaskan mendadak, otot neonatus tidak berespons seperti yang semestinya
Hipotonia	80	Tonus otot lemah
Wajah datar	90	Jembatan hidung cenderung datar dan tulang wajah tinggi, sehingga wajah terlihat datar dan hidung kecil
Fisura palpebra oblik ke arah atas	80	Kelopak mata dan kulit bagian lateralnya miring ke arah atas
Telinga kecil dan berbentuk bulat	60	Telinga cenderung berukuran lebih kecil, letaknya lebih rendah, dan lubang telinga sangat kecil atau bahkan tidak ada
Kulit leher berlipat-lipat	80	Leher pendek. Kulit bagian samping dan belakang leher kendor berlipat-lipat
<i>Single palmar crease/simian crease</i>	45	Garis tunggal memanjang pada telapak tangan di salah satu atau kedua tangan
Hiperekstensibilitas sendi besar	80	Kecenderungan mengalami dislokasi sendi-sendi, terutama sendi besar
Gambaran radiografi pelvis abnormal	70	Pemeriksaan <i>x-ray</i> menunjukkan ukuran pelvis lebih kecil dan pertumbuhan tulang tidak optimal seperti pada bayi normal
Hipoplasia bagian tengah jari kelingking	60	Jari kelingking pendek



- konsentris dengan pupil. Bintik putih ini disebut sebagai *Brushfield spots*.
- g. Jembatan hidung datar (*flat nasal bridge*) dan cuping hidung kecil.
 - h. Ukuran telinga kecil (*microtia*).
 - i. Ukuran lidah besar (*macroglossia*) dengan ukuran mulut yang kecil sehingga lidah menonjol keluar.
 - j. Pertumbuhan gigi terlambat dengan urutan yang tidak seperti anak tanpa sindrom Down dan gigi kecil (*micodontia*).
 - k. Ukuran dagu kecil (*micrognathia*).
 - l. Leher pendek dengan lipatan-lipatan pada kulit.
 - m. Tinggi badan umumnya tidak mencapai tinggi rata-rata dewasa tanpa sindrom Down atau berperawakan pendek.
 - n. Terdapat garis transversal yang lurus dan memanjang pada telapak tangan, disebut pula sebagai *simian crease*.
 - o. Jari kelingking tangan pendek dan melengkung (*clinodactyly*). Bisa pula didapati pada jari lain.
 - p. Terdapat jarak yang lebar antara jari pertama dan kedua kaki, disebut pula sebagai *sandal gap*.
 - q. Terdapat garis yang dalam pada telapak kaki.^{10,11}

KONSEKUENSI KESEHATAN

Gangguan Kardiovaskular

Penyakit jantung bawaan dialami oleh 40%-60% bayi sindrom Down. Defek katup atrioventrikular komplet (60%), defek septum ventrikel (32%), *tetralogy of Fallot* (6%), defek septum atrium sekundum (1%), dan *isolated mitral cleft* (1%) merupakan penyakit jantung bawaan yang paling sering dijumpai pada bayi sindrom Down.¹² Bayi dapat mengalami lebih dari satu penyakit jantung bawaan. Umumnya penyakit bersifat stabil dan baru menunjukkan gejala berat pada usia 8 bulan.⁵

Mutasi gen CRELD1 menyebabkan defek septum atrium atau ventrikel pada sindrom Down. Gen CRELD1 terdapat di kromosom 3p25 dan 1p31-p21. Gen tersebut diekspresikan selama perkembangan jantung dan berfungsi menempelkan antar sel melalui pengkodean protein permukaan sel.^{5,13}

Gangguan Respirasi

Gangguan respirasi sering dialami oleh anak sindrom Down. Lebih dari 80% anak sindrom

Down dirawat di rumah sakit akibat infeksi saluran napas bawah. Sekitar 29% kematian anak sindrom Down berkaitan dengan influenza, pneumonia, dan aspirasi.¹⁴ Infeksi saluran napas berulang umum dijumpai pada anak sindrom Down. Risiko infeksi *respiratory syncytial viral* meningkat pada bayi. Infeksi saluran napas mengakibatkan gangguan perkembangan psikologis, motorik, gangguan perilaku, dan kualitas hidup rendah.¹⁴

Faktor non-imunologis turut berperan pada risiko infeksi saluran napas pada penyandang

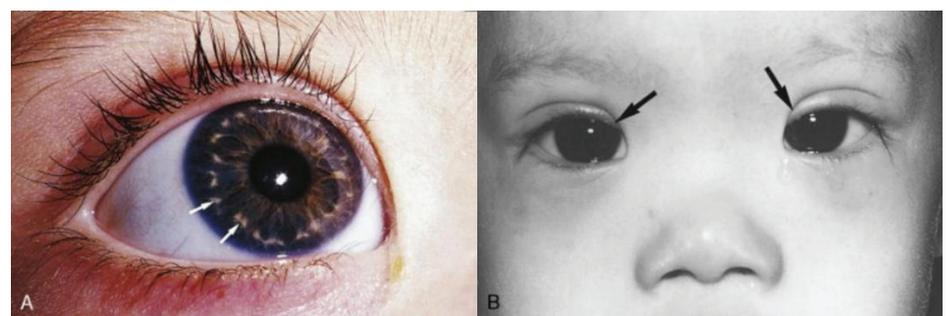
sindrom Down. Abnormalitas kongenital telinga seperti stenosis kanal auditorius eksternus dan penyempitan tuba Eustachius didapati pada 40%-50% penyandang. Abnormalitas kongenital seperti obstruksi saluran napas didapati pada 75% anak sindrom Down. Tonus otot faring yang lemah pada penyandang sindrom Down meningkatkan risiko aspirasi. Aspirasi berulang dapat memicu infeksi saluran napas bagian bawah.¹⁵

Gangguan Endokrin

Sekitar 16%-20% anak sindrom Down



Gambar 3. Manifestasi klinis khas sindrom Down. A. Wajah bayi sindrom Down dengan fissura palpebra oblik kearah atas, terlihat lipatan epikantus, dan jembatan hidung datar. B. *Brushfield spot*. C. *Simian crease*. D. Jarak yang lebar antara jari pertama dan kedua kaki. E. Jari kelingking pendek. F. *Microtia* dan bagian *occiput* datar.¹⁰



Gambar 4. Manifestasi klinis khas pada mata penyandang sindrom Down. A. *Brushfield spot*. B. Lipatan epikantus.¹⁶



mengalami hipotiroid. Insiden hipotiroid kongenital pada neonatus sindrom Down sebesar 1:141, lebih tinggi dibandingkan bayi normal (1:3.000-4.000).^{5,17} Berikut beberapa hipotesis etiologi hipotiroid kongenital pada sindrom Down:

- Respons berlebihan terhadap stimulasi TRH akibat keterlambatan maturasi aksis hipotalamus-pituitari-tiroid memicu kadar TSH tinggi dengan T3/T4 normal.
- Resistensi perifer terhadap hormon tiroid sehingga memicu sekresi abnormal TSH.
- Pelepasan TSH yang abnormal akibat penurunan sekresi dopamin. Dopamin merupakan *inhibitor* TSH.
- Insensitivitas TSH.
- Penurunan bioaktivitas TSH.^{5,17}

Hipotiroid kongenital meningkatkan risiko kelainan lain pada jantung, gastrointestinal, dan sindrom distres pernapasan. Keterlambatan pertumbuhan dan disabilitas intelektual dapat terjadi jika kelainan tidak diatasi. Pada 50% kasus, didapatkan hipotiroid subklinis atau asimtomatik dengan peningkatan TSH dan T3/T4 normal.^{5,17}

Penyakit autoimun tiroid seperti tiroiditis Hashimoto (hipotiroid) dan penyakit Grave (hipertiroid) cukup sering dialami oleh anak sindrom Down. Autoantibodi tiroid ditemukan pada 13%-34% anak sindrom Down. Berbagai teori berikut diduga mendasari penyakit autoimun pada sindrom Down: (1) Atrofi timus yang diikuti reduksi limfosit T dan B pada masa neonatus; (2) Mutasi gen AIRE pada kromosom 21q22.3; (3) Perubahan regulasi sitokin pro dan anti-inflamasi; (4) Penekanan interferon alfa menyebabkan efek toksik terhadap kelenjar tiroid; dan (5) *Up-regulation* gen regulator imun pada alel DQA1 0301 pada kromosom.^{6,17}

Kadar hormon paratiroid anak sindrom Down lebih tinggi dibandingkan anak normal. Hormon paratiroid berperan mengatur kadar kalsium dan fosfat dalam tubuh. Hiperparatiroid menyebabkan penurunan kadar kalsium dan fosfat tulang, sehingga menurunkan densitas mineral tulang. Obesitas, aktivitas fisik rendah, massa otot rendah, dan sindrom malabsorpsi pada sindrom Down turut berperan dalam penurunan densitas mineral tulang.¹⁸

Kadar FSH dan LH tinggi pada dewasa dengan sindrom Down menandakan hipogonadisme hipergonadotropik. Keadaan ini diduga menyebabkan keterlambatan pubertas. Pada anak perempuan, keterlambatan pubertas ditandai keterlambatan menstruasi pertama kali (*menarche*). Ambiguitas genital, kriptorkismus, mikropenis, ukuran testis kecil, gangguan pada kualitas sperma serta rambut ketiak dan janggut sedikit dapat ditemukan pada anak laki-laki.^{5,18}

Prevalensi diabetes melitus tipe 1 sebanyak 4 kali lebih tinggi pada anak sindrom Down dibandingkan individu normal. Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun destruksi sel beta pankreas yang menghasilkan insulin. Abnormalitas ekspresi gen AIRE pada kromosom 21 diduga meningkatkan kejadian diabetes melitus tipe 1 pada sindrom Down.^{18,19}

Gangguan Hematologi dan Onkologi

Risiko leukemia pada anak sindrom Down 10-20 kali lebih tinggi dibandingkan individu normal. Sekitar 10% anak sindrom Down mengalami leukemia mieloid akut dan 2% mengalami leukemia limfoblastik akut. Gangguan mieloproliferatif pada neonatus dapat berkembang menjadi leukemia mieloid akut pada 10% kasus.²⁰ Leukemia megakarioblastik akut juga ditemukan pada anak dan berkaitan dengan mutasi gen GATA1. Gen GATA1 diturunkan oleh kromosom X dan berperan dalam diferensiasi eritroid dan megakariositik.^{5,21}

Gangguan Gastrointestinal

Berbagai gejala gangguan saluran cerna sering dialami oleh sindrom Down semua usia. Gejala gastrointestinal dapat berupa muntah, diare, konstipasi, rasa tidak nyaman, dan nyeri abdomen. Gejala umumnya membaik tanpa terapi atau dengan terapi minimal.²² Gejala gangguan saluran cerna berulang sering dialami penyandang sindrom Down. Infeksi *Helicobacter pylori* dan virus hepatitis berulang diduga mendasari hal tersebut, namun perlu diteliti lebih lanjut.²³

Gangguan fungsi dan struktur gastrointestinal terjadi pada 10% anak sindrom Down. Lebih dari 3/4 bayi sindrom Down mengunjungi layanan kesehatan dengan keluhan saluran cerna. Gangguan gastrointestinal seperti stenosis dan atresia pada esofagus atau duodenum, anular pankreas yang

menyebabkan obstruksi usus halus, imperforata anus, dan penyakit Hirschprung lebih sering dijumpai pada bayi sindrom Down dibandingkan individu normal.²²

Risiko refluks gastro-esofagus tinggi pada anak sindrom Down. Tonus otot sfingter esofagus bawah yang lemah, abnormalitas saraf enterik, dan keterlambatan duduk pada anak sindrom Down berisiko refluks gastro-esofagus. Pneumonia aspirasi menjadi salah satu komplikasi refluks esofagus, perlu dipertimbangkan pada anak dengan keluhan batuk atau pneumonia berulang.²²

Penyakit *celiac* dialami oleh 3%-6% anak sindrom Down. Penyakit *celiac* adalah penyakit autoimun yang diinduksi makanan mengandung gluten seperti gandum dan *barley*. Keberadaan HLA-DQ2 dan HLA-DQ8 diduga mendasari terjadinya penyakit ini. Anak akan menunjukkan manifestasi klinis berupa keterlambatan pertumbuhan, anemia, diare, muntah, dan konstipasi. Pada 1/3 anak sindrom Down dengan penyakit *celiac* tidak terdapat gejala gangguan saluran cerna.²⁴

Gangguan Neuro-psikiatri

Struktur anatomi otak anak sindrom Down berbeda dari individu normal. Lobus frontal dan temporal memiliki volume lebih kecil. Perubahan mikroarsitektur sel piramidal ditemukan pada hipokampus. Serebelum mengalami hipoplasia dan jumlah sel granular lebih sedikit. Bagian basal proensefalon mengalami degenerasi kolinergik lebih awal. Pada batang otak, neuron serotonergik, noradenergik, dan kolinergik berbeda dengan individu normal. Lobus parietal, amigdala, dan ganglion basalis normal.²⁵

Neuron anak sindrom Down mengalami reduksi. Reduksi neuron sebesar 20%-50% terjadi dari usia 0 hingga 60 bulan. Astrosit turut mengalami reduksi. Secara histologis, neuron mengalami atrofi, jumlah lebih sedikit, distribusi abnormal terutama pada korteks lapisan ke-2 dan ke-4, dan peningkatan apoptosis sel. Abnormalitas neuron merupakan manifestasi destruktif dari kromosom 21 tambahan.²⁵

Kelainan otak dan neuron menimbulkan berbagai manifestasi dan penyakit pada anak sindrom Down. Gangguan pemusatan perhatian, fungsi eksekutif, bahasa,



kemampuan belajar, memori, dan emosional dijumpai akibat disfungsi jalur serebelum-kortikal-limbik.²⁵

Kejang sering terjadi pada anak sindrom Down berusia <1 tahun dan sekitar 30-an. EEG (elektroensefalografi) menunjukkan karakteristik epilepsi idiopatik pada kejang infantil, sedangkan pada dewasa terlihat gelombang frontal, lancip, dan lambat. Kejang diduga berkaitan dengan disgenesis bagian otak tertentu dan displasia korteks. Penurunan fungsi kognitif dapat terjadi pasca-kejang. Lebih dari 84% anak sindrom Down dengan demensia mengalami kejang mioklonik.²⁵

Anak sindrom Down memiliki risiko tinggi mengalami penyakit Alzheimer. Risiko mencapai 70% setelah usia 50 tahun. Beberapa gen yang dikaitkan dengan penyakit Alzheimer onset awal pada sindrom Down ialah *amyloid precursor protein* (APP), *beta secretase 2* (BACE2), apolipoprotein E (APOE), dan *phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein* (PICALM).⁵ Neuropatologi penyakit Alzheimer didapati pada semua anak sindrom Down sejak usia 40 tahun. Neurodegenerasi onset awal pada sindrom Down disebabkan overekspresi gen, hiperfosforilasi protein tau, defisiensi imun, dan neuroinflamasi. Proses-proses tersebut memicu destruksi akson dan neurodegenerasi. Overekspresi gen APP menyebabkan akumulasi plak senilis atau protein beta amiloid intraneuronal di hipokampus dan amigdala. Hiperfosforilasi protein tau yang dipicu gen DYRK1A dan RCAN1 menyebabkan terbentuknya *neurofibrillary tangles*.^{25,26} Gangguan sistem imun dan stres oksidatif dikaitkan dengan penyakit Alzheimer. Peningkatan ekspresi S100-beta dan IL-1beta pada astrosit memicu neuroinflamasi.^{25,26,27}

PET F-FDDNP (18F) dapat mendeteksi deposit *amyloid senile plaque* dan *tau neurofibrillary tangles* (NFT) secara *in vivo* yang sering ditemukan pada pasien sindrom Down terutama pada usia >45 tahun. Deposit ini berhubungan dengan gangguan kognitif dan perilaku terkait demensia. Nelson, *et al*, (2011) mendapati gambaran neuropatologis melalui foto PET F-FDDNP (18F) yang menunjukkan nilai pengikatan lebih tinggi pada partisipan sindrom Down lebih tinggi dibandingkan partisipan penderita Alzheimer dan partisipan kontrol tanpa gangguan kognitif. Pada

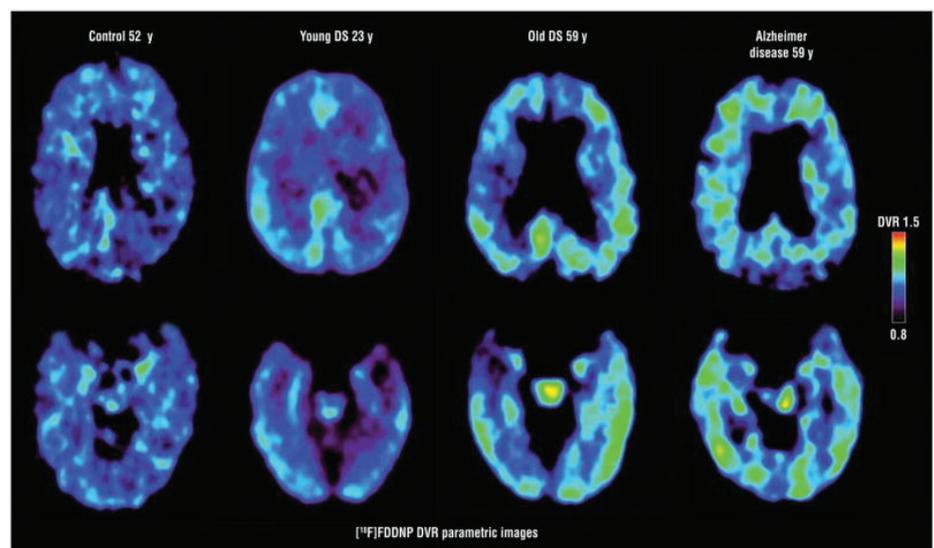
partisipan sindrom Down, didapati nilai pengikatan lebih tinggi yang secara umum dan terutama pada lobus parietalis dan frontalis. Gambaran neuropatologis ini berkaitan dengan gangguan perilaku pada partisipan.²⁸

Gangguan psikiatri dijumpai pada sekitar 13%-17,6% anak sindrom Down. Gangguan yang sering dijumpai ialah depresi, ansietas, gangguan obsesif-kompulsif, skizofrenia, dan anoreksia nervosa. Gangguan perilaku seperti gangguan pemusatan perhatian/hiperaktivitas (GPPH), *oppositional defiant disorder*, dan gangguan perilaku (*conduct disorder*) kadang dijumpai. Diperkirakan 1 dari 150 anak sindrom Down mengalami gangguan spektrum autisme.²⁹ Gangguan psikiatri dapat menetap hingga dewasa.³⁰ Kejadian GPPH 3-5 kali lebih tinggi pada penyandang sindrom Down dibandingkan anak tanpa sindrom Down.³¹ Abnormalitas pertumbuhan dan perkembangan pada otak janin sindrom Down diduga menyebabkan gejala GPPH. Pada trimester kedua kehamilan, volume serebelum janin sindrom Down mengalami penurunan. Pertumbuhan korteks otak berbeda secara signifikan dibandingkan otak janin tanpa sindrom Down pada trimester ketiga.³²

Gangguan Immunologi

Anak sindrom Down mengalami defek imun sehingga mudah mengalami infeksi. Kelainan sistem imun disebabkan jumlah sel NK rendah, limfopenia sel B dan T ringan hingga sedang, penurunan jumlah limfosit naif, gangguan proliferasi sel T diinduksi mitogen, defek kemotaksis neutrofil, respons antibodi spesifik yang suboptimal terhadap imunisasi, penurunan IgA total di saliva, dan ukuran timus lebih kecil dibandingkan pada ukuran anak tanpa sindrom Down. Ukuran timus yang lebih kecil menyebabkan limfopenia.¹⁵

Abnormalitas jumlah kromosom 21 menyebabkan disregulasi imunitas atau gangguan sistem imun. Kromosom 21 memiliki beberapa gen yang berperan penting pada sistem imun, misalnya reseptor IFN, β -2 integrin (ITGB2), *ubiquitin associated and SH3 domain containing A* (UBASH3A), dan *autoimmune regulator* (AIRE). Overekspresi gen *superoxide dismutase* (SOD1) dan *regulator of calcineurin 1* (RCAN1) terjadi pada trisomi 21, menimbulkan abnormalitas respons imun. Overekspresi gen SOD1 menyebabkan defek fagositosis dan neutrofil. Gen RCAN1 yang berekspresi berlebihan menekan inflamasi sebagai respons imun alami terhadap infeksi.^{15,33,34}



Gambar 5. Foto PET F-FDDNP (18F) pada seorang partisipan kontrol, 2 orang partisipan anak sindrom Down berusia 25 tahun dan 59 tahun, dan seorang partisipan penderita penyakit Alzheimer. Regio parietal digambarkan pada baris atas dan regio temporal digambarkan pada baris bawah. Warna kuning dan hijau menunjukkan nilai pengikatan FDDNP (18F) yang lebih tinggi, warna biru menunjukkan nilai pengikatan yang lebih rendah. Partisipan kontrol menunjukkan pengikatan PET-FDDNP (18F) lebih minimal. Partisipan sindrom Down yang berusia lebih tua menunjukkan pengikatan yang lebih tinggi dibandingkan yang lebih muda.²⁸



Faktor metabolik berkaitan dengan terjadinya defek imun. Penyakit tiroid, diabetes melitus tipe 1, dan diabetes melitus tipe 2 mengganggu imunitas. Mekanisme yang mendasari hubungan faktor metabolik dengan defek imun pada sindrom Down belum diketahui pasti.^{15,33}

Risiko infeksi meningkat pada anak sindrom Down, terutama pada usia 1-5 tahun. Otitis media merupakan infeksi paling sering dijumpai pada anak sindrom Down usia sekolah. Anak sindrom Down memiliki risiko 12 kali lebih tinggi mengalami pneumonia dibandingkan individu normal. Adapun etiologi infeksi saluran napas, antara lain *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis*. Pada anak sindrom Down pernah diisolasi kuman yang jarang ditemukan pada infeksi saluran napas yaitu *Bordetella bronchiseptica*.^{15,30}

Insiden alergi pada anak sindrom Down lebih rendah dibandingkan individu normal. Anak sering mengalami rinitis kronik yang mengarah pada alergi, diperlukan *skin prick test* dan pemeriksaan kadar Ig E untuk memastikan diagnosis.¹⁵

Gangguan THT

Gangguan THT yang sering dialami adalah stenosis meatus akustikus eksternus, otitis media kronik, ketulian, obstruksi jalan napas, *sleep apnea*, rinitis kronik, dan sinusitis kronik. Gangguan THT dapat dialami neonatus, anak, atau dewasa dengan sindrom Down. Pada neonatus sindrom Down perlu dilakukan skrining gangguan pendengaran seperti *auditory brainstem response test* (ABR) atau *otoacoustic emission test* (OAE). Skrining pendengaran juga direkomendasikan setiap 6 bulan hingga usia 3 tahun, dan setiap tahun setelah anak usia 3 tahun.^{5,35,36}

Stenosis meatus akustikus eksternus dan tuli konduktif atau sensorineural sering didapatkan pada neonatus sindrom Down. Stenosis meatus akustikus eksternus menyebabkan obstruksi meatus oleh serumen. Bayi yang didiagnosis tuli ringan dapat diberi alat bantu dengar untuk mencegah keterlambatan perkembangan bahasa, psikologis, dan kognitif.³⁶

Obstruksi saluran napas terjadi pada hampir semua anak sindrom Down. Penyebabnya

adalah saluran napas berukuran lebih kecil, adenoid dan tonsil berukuran besar, obesitas, kolaps saluran napas karena hipotonia otot tenggorokan, dan peningkatan sekresi epitel pernapasan.³⁶ Obstruksi saluran napas memengaruhi kualitas hidup dan kondisi kesehatan anak. *Sleep apnea* merupakan obstruksi saluran napas saat tidur periode tertentu. *Sleep apnea* mengganggu kualitas tidur, sehingga anak merasa kantuk dan akan menghambat perkembangan motorik halus. Komplikasi jangka panjang *sleep apnea* ialah hipertensi sistemik, hipertensi pulmonal, gagal jantung, dan kematian.³⁶

Risiko infeksi THT lebih tinggi pada anak sindrom Down. Infeksi telinga kronis dapat akibat stenosis meatus akustikus eksternus dan infeksi saluran napas atas. Hipotonia otot sekitar tuba Eustachius memicu retensi cairan, infeksi, dan tekanan negatif telinga tengah. Kelainan struktur anatomi wajah dan gangguan imunologis merupakan predisposisi rinitis dan sinusitis kronis.³⁶

Gangguan Oftalmologi

Sekitar 60% anak sindrom Down mengalami gangguan oftalmologis; yang sering dijumpai adalah kelainan refraksi dan ambliopia, strabismus, nistagmus, keratokonus, anomali pembuluh darah retina, obstruksi duktus lakrimalis, blefaritis, glaukoma, dan katarak. Katarak kongenital sering dijumpai dan ditandai dengan nistagmus, strabismus, dan *red reflex* negatif.³⁷

Karakteristik khas pada mata anak sindrom Down seperti *brushfield spots* dan lipatan epikantus tidak mengganggu kemampuan visual. *Brushfield spots* merupakan bintik-bintik putih pada iris akibat hiperplasia jaringan stroma. Lipatan epikantus merupakan fissura palpebra oblik mengarah ke atas dengan sudut bagian tengah alis mata melipat ke arah dalam. Lipatan epikantus meningkatkan risiko blefaritis.³⁸

Gangguan Integumen

Kelainan kulit seperti xerosis, dermatitis atopik, likenifikasi sekunder, dermatitis seboroik, dan iktiosis vulgaris sering dijumpai pada anak sindrom Down. Vitiligo dialami oleh 3% anak sindrom Down. Setelah usia 15 tahun, 70% anak mengalami xerosis derajat sedang hingga berat. Hiperkeratosis palmoplantar dapat dijumpai setelah usia 5 bulan.³⁹

Elantosis serpiginosa dapat dijumpai sejak usia 20 tahun pada anak sindrom Down, lebih sering pada laki-laki. Lesi berupa papul keratotik yang menyatu dan membentuk pola serpiginosa. Lesi ekstensif, durasi penyakit lama, dan sembuh dengan bekas luka berupa atrofi kulit.³⁹



Gambar 6. Elantosis serpiginosa pada anak sindrom Down.⁴⁰

Bakteri, jamur, dan parasit mudah menginfeksi kulit anak sindrom Down. Etiologi bakteri tersering adalah *Staphylococcus aureus* yang menyebabkan cheilitis angular, folikulitis, furunkel, abses, dan impetigo. Insiden tinea pedis meningkat pada masa post-pubertas. Folikulitis pitirosporum pada regio presternal dan infraskapular terjadi pada 50% laki-laki sindrom Down berusia 20-40 tahun. Anak sindrom Down cenderung mengalami skabies.³⁹

Alopesia areata terjadi pada 6,8%-9% anak sindrom Down. Penyakit ini cenderung lebih bersifat berat, ekstensif, dan persisten pada anak sindrom Down dibandingkan individu normal. Gangguan respons imun tergantung sel T dan defisiensi Ig G berkaitan dengan alopesia areata.³⁹

Gangguan Muskuloskeletal

Gangguan muskuloskeletal pada anak sindrom Down diakibatkan inflamasi atau kelainan struktur dan fungsi tulang, sendi, ligamen, atau otot. Kelainan muskuloskeletal yang sering dijumpai adalah skoliosis, instabilitas servikal, spondilolites, kifosis, disgenesis vertebra C2, dislokasi atau sublaksasi panggul, penyakit Perthes, instabilitas patella, *slipped upper femoral epiphysis* (SUFE), polidaktili, sindaktili, kamptodaktili, dan arthrogifosis.⁴¹

Risiko instabilitas servikal, panggul, skoliosis,



dan gangguan muskuloskeletal kaki lebih tinggi pada anak sindrom Down. Kelainan tersebut terjadi akibat hipotonia dan kelemahan ligamen. Pes planus terjadi pada 91% anak sindrom Down. Kelainan kaki lainnya adalah *talipes equinovarus* kongenital, *hallux valgus*, subluksasi sendi interphalangeal ibu jari kaki, dan *pes cavus*.⁴¹

Gangguan Tumbuh Kembang

Abnormalitas kromosom 21 turut berperan dalam gangguan pertumbuhan anak. Gangguan kesehatan seperti penyakit *celiac*

dan hipotiroidisme menimbulkan gangguan pertumbuhan.^{5,42}

Van Gameren-Oosterom, *et al*, (2011) menyatakan perkembangan anak sindrom Down lebih lambat dibandingkan populasi umum.⁴³ Ekspresi gen pada ekstra kromosom 21 menyebabkan penurunan jumlah neuron, keterlambatan mielinisasi, siklus sel terganggu, produksi protein berlebihan, dan abnormalitas neurotransmisi. Serangkaian abnormalitas sistem saraf ini mengakibatkan gangguan perkembangan kognitif, bahasa,

sosial, motorik, dan sensorik pada anak sindrom Down.⁵

SIMPULAN

Skринing sindrom Down dapat dilakukan dengan metode invasif dan non-invasif pada masa pre-natal. Penegakan diagnosis secara klinis dapat menggunakan kriteria Hall atau Fried's index. Standar emas diagnosis sindrom Down ialah dengan analisis sitogenetik. Abnormalitas kromosom menyebabkan anak sindrom Down lebih berisiko dan lebih sering mengalami berbagai gangguan kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011 .p. 395,400-2.
- Kemendes RI. InfoDATIN: Antara fakta dan harapan sindrom Down [Internet]. 2019. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/19080100002/infodatin-down-syndrom-2019.html>.
- Barros A, Barros AO, de Medeiros Barros GL, Santos MTBR. Burden of caregivers of children and adolescents with Down syndrome. Cienc saude colet. 2017 Nov;22(11):3625-3634. DOI: 10.1590/1413-812320172211.31102016.
- Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, Arteaga A, Blume S. Parenting children with Down syndrome: Societal Influences. J Child Health Care. 2017 Dec;21(4):488-497. DOI: 10.1177/1367493517727131.
- Irwanto I. A-Z sindrom Down. Surabaya: Airlangga University Press; 2019 .p. 6-20,23-6,39-43,61-86.
- Cunningham, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams obstetrics. 24th Ed. New York: McGraw-Hill; 2014 .p. 170-1,289,297-30.
- Vietze PM, Arvedson JC, Bogin D, Doret W, Hanin L, Harris C, et al. Clinical practice guideline report of the recommendations: Down syndrome assessment and intervention for young children (age 0-3 years). New York State Department of Health; 2006.
- Fried K. A score based on eight signs in the diagnosis of Down syndrome in the newborn. J Ment Defic Res. 1980;24(3):181-5. DOI: 10.1111/j.1365-2788.1980.tb00072.x.
- Hindley D, Medakkar S. Diagnosis of Down's syndrome in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;87(3):F220-1. DOI: 10.1136/fn.87.3.f220.
- Medan-Khetarpal S, Arnold G. Genetic disorders and dysmorphic conditions. Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018 .p. 1-43.
- Ita MI, Weisbrod LJ, Rizvi MB. Brachycephaly. StatPearls [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567709/>. PMID: 33620786.
- Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, Nallasivam P, Ramesh A, Gopinath PM, et al. Cytogenetic evaluation of Down syndrome L a review of 1020 referral cases. Int J Hum Genet. 2010;10:87-93.
- Maslen C, Babcock D, Ribinson S, Bean L, Dooley KJ, Willour VL, et al. CRELD1 mutation contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. Am J Med Genet. 2006;140: 2501-5. DOI: 10.1002/ajmg.a.31494.
- Verstegen RHJ, van Hout RMM, de Vries E. Epidemiology of respiratory symptoms in children with Down syndrome: A nationwide prospective web-based parent-reported study. BMC Pediatr. 2014;14(103):1-5. DOI: 10.1186/1471-2431-14-103.
- Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clin Exp Immunol. 2011;164(2):9-6. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x.
- Gatzoulis MA, Webb G, Daubeney P. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2011.
- Amr NH. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: An update. Acta Biomed. 2018;89(1):132-9. DOI: 10.23750/abm.v89i1.7120.
- National Down Syndrome Society. Alzheimer's disease & Down syndrome: A practical guidebook for caregiver [Internet]. 2018. Available from: <https://ndss.org/resources/alzheimers-disease-down-syndrome-practical-guidebook-caregivers>.
- Whoooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestation of Down syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25(1):61-5. DOI: 10.1097/MED.0000000000000382.
- Gillespie K, Jenkins C, Marder L, Hamilton-Shield J. Diabetes. Down's Syndrome Association [Internet]. 2018. Available from: https://www.downs-syndrome.org.uk/wp-content/uploads/2020/06/Diabetes-1st-May-KP-27th-June-SM_DSMIG.pdf.
- Hasle H, Clemmensen I, Mikkelsen. Risks of leukemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. Lancet 2000;355:165-9. DOI: 10.1016/



S0140-6736(99)05264-2.

22. Wechsler J, Greene M, McDevitt M, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet*. 2002; 32: 142-52. DOI: 10.1038/ng955.
23. Holmes G. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014;7(1):6-8. PMID: 25436092.
24. Wallace RA. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil*. 2007;32(1):45-50. DOI: 10.1080/13668250601146761.
25. Pavlovic M, Berenji K, Bukurov M. Screening of celiac disease in Down syndrome – Old and new dilemmas. *World J Clin Cases*. 2017;15(7):264-9. DOI: 10.12998/wjcc.v5.i7.264.
26. Lott IT. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res*. 2013;197:101-21. DOI: 10.1016/B978-0-444-54299-1.00006-6.
27. Lott IT, Head E. Dementia in Down syndrome: Unique insights for Alzheimer disease research. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):135-47. DOI: 10.1038/s41582-018-0132-6.
28. Nelson LD, Siddarth P, Kepe V, Scheibel KE, Huang SC, Barrio JR, et al. Positron emission tomography of brain β -amyloid and tau levels in adults with Down syndrome. *Arch Neurol*. 2011;68(6):768-74. DOI: 10.1001/archneurol.2011.104.
29. Rice C. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5601a2.htm>.
30. Mundakel GT. Down Syndrome. Medscape [Internet]. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/943216-overview>.
31. Patkee PA, Baburamani AA, Kyriakopoulou V, Davidson A, Avini E, Dimitrova R, et al. Early alterations in cortical and cerebellar regional brain growth in Down syndrome: An in vivo fetal and neonatal MRI assessment. *NeuroImage Clin*. 2020;25:102139. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102139.
32. Del Hoyo Soriano L, Rosser T, Hamilton D, Wood T, Abbeduto L, Sherman S. Gestational age is related to symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in late-preterm to full-term children and adolescents with Down syndrome. *Scient Rep*. 2020;10:20345. DOI: 10.1038/s41598-020-77392-5.
33. Moreau M, Benhaddou S, Dard R, Tolu S, Hamze R, Vialard F, et al. Metabolic diseases and Down syndrome: How are they linked together? *Biomedicines* 2021;9:221. DOI: 10.3390/biomedicines9020221.
34. Illouz T, Biragyn A, Lulita MF, Flores-Aguilar L, Dierssen M, Toma ID, et al. Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with Down syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:621440. DOI: 10.3389/fimmu.2021.621440.
35. Shott SR. Down syndrome: Common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(3):131-40. DOI: 10.1002/ajmg.c.30095.
36. National Down Syndrome Society. Ear, nose & throat issues & Down syndrome [Internet]. 2021. Available from: <https://ndss.org/resources/ear-nose-throat-ent-down-syndrome>.
37. Izquierdo NJ. Ophthalmologic manifestation of Down syndrome. Medscape [Internet]. 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1200824-overview>.
38. Kunesh MG, Motley WW, Utz VM. Down syndrome (trisomy 21). American Academy of Ophthalmology [Internet]. 2017 Nov 20. Available from: <https://www.aao.org/education/disease-review/down-syndrome-trisomy-21>.
39. Janniger CK. Dermatologic manifestations of Down syndrome. Medscape [Internet]. 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1113071-overview>.
40. Gregersen PA, Stausbøl-Grøn B, Ramsing M, Sommerlund M. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with Down syndrome treated with imiquimod 5% cream. *Dermatol Rep*. 2010;2(2):15. DOI: 10.4081/dr.2010.e15.
41. Foley C, Kileen OG. Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: An observational study. *Arch Dis Child*. 2019;104(5):482-7. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315751.
42. Myerelid A. Down syndrome: Growth and endocrine impacts [Dissertation]. Acta Universitatis Upsaliensis: Faculty of Medicine; 2009. p. 465-7.
43. van Gameren-Oosterom HB, Fekkes M, Buitendijk SE, Mohangoo AD, Bruil J, Van Wouwe JP. Development, problem behavior, and quality of life in a population based sample of eight-year-old children with Down syndrome. *PLoS One* 2011;6(7):e21879. DOI: 10.1371/journal.pone.0021879.