

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sindrom Down merupakan masalah dalam bidang kesehatan, karena penderita dengan sindrom Down memiliki perkembangan kecerdasan yang terlambat, sehingga mempunyai hambatan dalam kehidupan sehari-hari. Hal ini menyebabkan penderita membutuhkan pertolongan sepanjang hidup dari orang-orang sekitarnya. (Salehi, 2008) Selain retardasi mental, penderita sindrom Down memiliki karakteristik khas berupa kelainan morfologi wajah dan ciri fenotip khusus lainnya. (Chen, 2011)

Sindrom Down dapat terjadi pada semua suku bangsa dan tingkatan ekonomi. Insiden sindrom Down diperkirakan 1/1.000 hingga 1/1.100 kelahiran hidup di seluruh dunia. (Presson *et al*, 2013) Insiden sindrom Down semakin meningkat karena banyaknya ibu yang melahirkan pada usia lebih dari 35 tahun. (Descartes, 2007) Insiden sindrom Down di Amerika Serikat adalah 1 per 600 sampai 1 per 900 kelahiran hidup (Ram, 2011), di Arab Saudi prevalensi sindrom Down adalah 1-1,7 per 1.000 kelahiran (Habib, 2011), di Inggris pada tahun 1989 didapatkan prevalensi 1 per 600 kelahiran hidup. (Marder, 2001) Beberapa penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan didapatkan insiden sindrom Down cukup tinggi, yaitu 1 - 67 per 1.000 kelahiran hidup pada 1992. Pada tahun 1995 Delpont (dikutip oleh Christianson AL pada tahun 1996) melaporkan insiden sindrom Down di daerah perkotaan di Afrika Selatan sebesar 1 - 33 per 1.000 kelahiran hidup dan 2,09 per 1.000 kelahiran hidup di daerah pedesaan. (Christianson, 1996) Kemajuan dalam diagnosis prenatal dan terminasi kehamilan yang dicurigai telah menurunkan insiden tersebut menjadi 0,9 per 1.000 kelahiran pada tahun 1993. (Marder, 2001)

Pada tahun 2013 kasus sindrom Down di Indonesia diperkirakan 7.585 dengan prevalensi 1,24 per 1.000. (Al Biltagi, 2015) Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan tahun 2010, pada anak usia 24 sampai 59 bulan prevalensi sindrom Down sebesar 0,12 persen, pada Riskesdas 2013 angka ini meningkat menjadi 0,13 persen. Pada tahun 2018, Riskesdas mencatat total kecacatan

sejak lahir pada anak 24-59 bulan sebesar 0,41 persen dengan sindrom Down sebagai kelainan terbanyak yaitu sebesar 0,21 persen. (Kemenkes RI, 2019) Jumlah kasus sindrom Down di RSUP Dr. M. Djamil Padang Sumatera Barat pada tahun 2009 sampai 2012 sebanyak 95 kasus, pada tahun 2013 sampai 2015 meningkat menjadi 112 kasus sindrom Down. (Rekam Medis RS dr. M. Djamil Padang, 2016)

Sindrom Down merupakan kelainan yang dikenal sebagai kelainan genetik disebabkan oleh adanya tiga kromosom 21. Berdasarkan pada pemeriksaan sitogenetik, umumnya sindrom Down dibedakan menjadi 3 macam tipe, yaitu tipe trisomi klasik, tipe translokasi dan tipe mosaik. Tipe trisomi klasik merupakan tipe yang paling banyak ditemui. Penelitian oleh Verma *et al* (2012) di India ditemukan frekuensi tipe trisomi klasik sebesar 91,6%, tipe translokasi 4,1% dan tipe mosaik 4,1%.

Adanya tambahan kromosom 21 (HSA21) pada sindrom Down menyebabkan ekspresi berlebih 30 – 50 % gen HSA21. Peningkatan regulasi ini pada gilirannya dapat memicu deregulasi pada ekspresi gen non-HSA21 (Fillat dan Altafaj, 2012). Ketidakseimbangan dosis gen pada kromosom 21 (HSA21) memengaruhi interaksi regulasi gen yang kompleks dan mengubah perkembangan sehingga menghasilkan berbagai fenotip, termasuk dismorfologi wajah yang khas pada sindrom Down. Sedikit yang diketahui tentang bagaimana trisomi 21 mengubah morfogenesis kraniofasial untuk menciptakan penampilan karakteristik ini. (Starbuck *et al*, 2013)

Terdapat dua hipotesis untuk menjelaskan fenotip sindrom Down. Hipotesis "*gene dosage effect*" menyatakan bahwa fenotip adalah akibat langsung dari efek kumulatif dari ketidakseimbangan gen individu yang terletak pada rangkap tiga kromosom atau regio kromosom. Fenotip dihasilkan langsung dari ekspresi berlebih dari gen kromosom 21 spesifik. Hipotesis "*amplified developmental instability*" berpendapat bahwa sebagian besar manifestasi sindrom Down dapat ditafsirkan sebagai hasil dari gangguan keseimbangan kromosom non-spesifik, yang mengakibatkan gangguan dari homeostasis. Hipotesis ini diajukan untuk menjelaskan kesamaan antara fenotip dari keadaan aneuploid yang berbeda dan pengamatan bahwa semua sifat fenotipik pada sindrom Down juga terlihat pada populasi umum tetapi pada frekuensi yang lebih rendah, dengan tingkat keparahan yang lebih rendah dan biasanya

hanya muncul sebagai sifat tunggal. (Pritchard dan Kola, 1999) Pendukung hipotesis “*amplified developmental instability*” berpendapat bahwa trisomi 21 menyebabkan ketidakseimbangan genetik umum yang mengganggu jalur perkembangan. Bagaimana tepatnya ketidakseimbangan gen dari trisomi 21 mengubah stabilitas perkembangan dan morfogenesis wajah masih belum diketahui. (Starbuck *et al*, 2013)

Hipotesis lain dikenal sebagai *critical region hypothesis*. Analisis fenotipik dilakukan pada individu dengan trisomi parsial HSA21, diidentifikasi bahwa hanya satu atau beberapa regio kromosom kecil, yang disebut “*Down syndrome critical regions*” (DSCR) regio 3,8-6,5 Mb pada 21q21.22, dengan sekitar 30 gen yang bertanggung jawab untuk sebagian besar fenotip sindrom Down. Sekuensing HSA21 terbukti menjadi faktor penting dalam perkembangan penelitian sindrom Down dan mengarah pada pemahaman yang lebih lanjut tentang korelasi genotip fenotip yang terkait dengan sindrom Down dan karakterisasi yang tepat dari wilayah DSCR. Sebuah “*critical region*” dalam 21q22 diyakini bertanggung jawab untuk beberapa fenotip sindrom Down termasuk kelainan kraniofasial, cacat jantung bawaan dari bantalan endokardium, *clinodactyly* dari jari kelima dan keterbelakangan mental. (Asim *et al*, 2015)

DSCR dibagi menjadi DSCR1 dan DSCR2. (Korbel *et al*, 2009). Menurut Ermak *et al* (2006) DSCR1 yang sekarang dikenal dengan nama *Regulator of Calcinerin 1* (RCAN1) diekspresikan berlebihan dalam otak fetus sindrom Down dan berinteraksi secara fisik dan fungsional dalam kalsineurin A, sebuah katalitik subunit dari kalsium (*calmodulin-dependent protein phosphatase*). (Ermak *et al.*, 2006) Patterson (2007) mengatakan bahwa RCAN1 yang banyak diekspresikan berlebih tersebut berhubungan dengan patogenesis sindrom Down, terutama retardasi mental dan/atau kelainan jantung. Sementara itu, Korbel (2009) mengungkapkan bahwa DSCR2 lebih banyak diekspresikan pada semua jaringan dan sel yang berproliferasi, seperti jaringan fetus, testis dan sel kanker.

Sindrom Down merupakan kelainan genetik yang sering terjadi dan mudah diidentifikasi, dengan karakteristik berupa wajah yang khas dan adanya retardasi mental (Catovic dan Sulejman, 2005). Kelainan fisik yang mempunyai banyak kesamaan

membuat penderita sindrom Down ini sangat mirip antara satu sama dengan yang lain. Kelainan ini mudah dikenali pada hampir seluruh bagian tubuh dengan frekuensi yang berbeda atau tidak sama. Kelainan fisik yang dapat ditemui pada hampir semua kelompok umur penderita sindrom Down yaitu ukuran kepala yang kecil (*microcephaly*) dengan area datar di bagian tengkuk, jarak interkantus yang lebar, wajah datar yang disebabkan oleh tulang pipi dan tulang hidung yang kecil, lidah yang besar, garis simian dan jari tangan yang pendek. Pada penderita sindrom Down dapat ditemukan kelainan yang lain seperti kelainan di daerah mata, telinga, saluran nafas, jantung dan sistem imunologi. (Kava *et al*, 2004)

Analisis wajah yang dilakukan Damasceno dan Basting (2014) terhadap 20 orang penderita sindrom Down mendapatkan proyeksi hidung yang lebih kecil, proyeksi bibir atas dan bawah yang lebih besar, tetapi dengan panjang yang sama dengan individu normal, dan tonjolan pogonion yang lebih besar. Farkas dan Munro (1985) melakukan penelitian mengenai morfologi wajah 52 penderita sindrom Down dan dibandingkan dengan normal. Dari hasil penelitiannya didapatkan bahwa pengukuran dengan hasil subnormal terbanyak yaitu lingkaran kepala (59,6%), kedalaman dari 1/3 wajah atas termasuk jarak interkantus (71,5%), mata dengan lebarnya fisura palpebra (68,8%), tinggi dasar hidung (43,8%), lebar mulut (21,1%) dan panjang telinga (71,5%). Penelitian ini untuk mencari apakah dari area-area yang diukur dapat ditemukan nilai objektif yang dijadikan stigma untuk kelainan sindrom Down.

Farkas dan Litsas (2001) melakukan pemeriksaan antropometri morfologi terhadap 127 penderita sindrom Down. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan 1/3 dari normal adalah optimal (26,2%), sebagian besar abnormal adalah kondisi subnormal meliputi area kepala dan wajah, sedangkan 45,2% dari area tersebut mempunyai tingkat kelainan yang berat (jauh di bawah nilai normal). Area-area tersebut adalah berupa lingkaran kepala yang kecil, tinggi wajah yang lebih pendek ( $n-gn$ ), protrusi ujung hidung yang kecil ( $sn-prn$ ) dan daun telinga kecil. Derajat berat berupa nilai yang jauh di atas normal ditemukan yaitu sudut mentoservikal (MCA) yang menonjol, jarak fisura palpebra ( $sp-si$ ) yang lebar dan jarak interkantus ( $en-en$ ) yang lebar.

Ferrario dan Dellavia (2004), dalam penelitiannya terhadap 28 penderita sindrom Down berusia 12-45 tahun, menyimpulkan bahwa secara keseluruhan variabel-variabel pada sindrom Down lebih kecil dibandingkan kontrol normal berdasarkan jenis kelamin, usia dan etnis. Penderita sindrom Down mempunyai wajah yang lebih sempit, lebih pendek baik wajah atas, tengah dan bawah. Ketinggian wajah dan hidung lebih pendek, lebar dan panjang telinga lebih kecil. Jarak interkantus yang lebar pada penderita sindrom Down telah membuat stigma negatif bagi penderita sindrom Down. Penelitian yang dilakukan Koento (2007) menemukan terdapat perbedaan rerata sebesar 3,87 mm, yaitu lebar interkantus penderita sindrom Down lebih besar dibandingkan kontrol.

Pada awal penelitian sindrom Down, Penrose (1929) menyatakan bahwa harapan hidup sindrom Down hanya sampai usia 9 tahun. Kemudian pada tahun 1946 harapan hidup penderita sindrom Down meningkat menjadi 12 tahun. (Penrose, 1949) Pada tahun 2000 harapan hidup rata-rata untuk penderita sindrom Down di Australia adalah 60 tahun. Lima puluh tahun yang lalu 45% dari bayi dengan sindrom Down selamat di tahun pertama kehidupan. Saat ini di negara berkembang bayi dengan sindrom Down memiliki kesempatan 96 % untuk bertahan hingga usia 1 tahun. Usia harapan hidup penderita sindrom Down meningkat secara drastis dengan rata-rata usia harapan hidup 50 tahun. Adanya peningkatan usia harapan hidup penderita sindrom Down dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya standar gizi dan hidup yang lebih baik, pencegahan dan / atau pengobatan yang efektif terhadap penyakit infeksi dan penyakit virus lainnya seperti pneumonia dan campak, serta peningkatan perawatan bedah dan medis terhadap penyakit jantung bawaan dan konsekuensinya. (Bittles *et al*, 2006)

Berdasarkan hal tersebut, ketergantungan hidup penderita sindrom Down harus dikurangi, terutama yang memiliki *Intellectual Quotient* (IQ) subnormal. Akan tetapi mereka sulit mendapatkan pekerjaan karena kelainan bentuk wajah yang dimiliki. Usaha yang mungkin dapat dilakukan adalah dengan koreksi genetik. Beberapa tahun terakhir penelitian eksperimental telah dilakukan dengan tujuan menghilangkan atau membungkam ekstra kromosom 21 (C21) dalam sel dan menormalkan ekspresi genetik. Terapi kromosom dan atau terapi gen pada manusia memiliki banyak kesulitan

dalam hal praktis dan etik. Pengeditan genom harus dilakukan sejak awal embrio di dalam rahim untuk sepenuhnya mencegah sindrom Down. Temuan *in vitro* baru menunjukkan kemungkinan epigenetik membungkam C21 ekstra dalam tahap lanjut kehidupan embrio atau janin, atau bahkan pasca kelahiran untuk beberapa aspek neurogenesis. Kemungkinan-kemungkinan ini jauh melampaui apa yang mungkin atau diperbolehkan saat ini. Penelitian dengan pemodelan tikus sindrom Down memberikan hasil yang menjanjikan. Namun, saat ini tidak diizinkan dilakukan percobaan pada manusia, secara teknis juga belum mungkin dilakukan. (Rondal, 2021)

Koreksi genetik pada tahap awal perkembangan prenatal mungkin dapat dilakukan di masa depan. Target utamanya adalah koreksi gen embrio yang menginduksi normalisasi ekspresi gen di sebagian besar sel tubuh. (Rondal, 2020) Sementara itu, saat ini masih perlu untuk meningkatkan pemahaman tentang patofisiologi fenotip sindrom Down dan untuk mengevaluasi dampak dari terapi gen potensial melalui percobaan preklinis pada pemodelan tikus. (Fillat dan Altafaj, 2012)

Usaha lain yang bisa dilakukan saat ini untuk mengurangi stigma terkait kelainan wajah penderita sindrom Down adalah dengan koreksi wajah. Untuk melakukan koreksi pada kelainan bentuk wajah diperlukan tambahan operasi memperbaiki bentuk kelainan tersebut. Sebelum melakukan tindakan koreksi kelainan bentuk wajah, maka diperlukan analisis klinis wajah. Analisis klinis wajah/*Clinical Fasial Analysis* (CFA) adalah metode yang dipakai oleh dokter untuk mengevaluasi dan menilai wajah seorang pasien, guna menentukan proporsi, volume, penampilan, simetri dan deformitas. Hal ini didapatkan dari pemeriksaan fisik, foto klinis, serta pencitraan *x-ray* konvensional dan komputerisasi. (Maneghini, 2009) *Rhinobase software* merupakan suatu program untuk menganalisis wajah dengan menggunakan fotogrametik sebagai medianya, sehingga dapat memudahkan ahli bedah dalam menganalisis (Meruane *et al*, 2016; Apaydin *et al*, 2009). Analisis klinis wajah sangat penting untuk beberapa spesialis, seperti spesialis THT-BKL, spesialis bedah plastik yang berurusan dengan estetika dan fungsi wajah. (Meneghini, 2009) Analisis wajah dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya umur, jenis kelamin, ras atau etnis, bentuk tubuh dan personaliti. (Ridley dan Vanhook, 2009)

Hidung merupakan bagian dari wajah yang sering diperhatikan karena letaknya di tengah wajah, sehingga membuat sebagian orang terutama wanita melakukan berbagai upaya guna memperindah bentuk hidung mulai dari pemakaian kosmetik hingga *rhinoplasty*. Hidung merupakan bagian estetika yang paling sering diubah oleh para ahli bedah plastik dan rekonstruksi, oleh karena itu hidung banyak dipelajari untuk menentukan proporsional estetika dan hubungannya dengan bagian wajah lain. (Koch dan Hanasono, 2009; Ridley dan Vanhook, 2009)

Pembagian bentuk hidung menurut antropologi terdiri dari tiga golongan besar yaitu golongan Kaukasia (*leptorrhine*), Asia (*mesorrhine*), dan Afrika (*platyrrhine*). Perbedaan utama antara hidung Kaukasia dan non Kaukasia meliputi ketebalan kulit dan jaringan lunak, kekuatan dan ketebalan kartilago, tinggi dan panjang tulang nasal, serta bentuk dan orientasi lubang hidung. Kekhasan hidung Asia adalah dorsum yang lebar dan rendah, definisi proyeksi tip, lobul lebar, kulit lobul tebal, jaringan lemak subkutis dan retraksi kolumela. (Meneghini, 2009; Winkler dan Wudel, 2014)

Beberapa metode untuk menganalisis proyeksi tip diantaranya metode Powell dan Humphris (Zimble, 2010) menggunakan perbandingan antara nasion-subnasal dan garis perpendikular yang melewati puncak hidung dengan rasio 2,8:1, rasio perbandingan metode Powell dan Humphris ini untuk mempertahankan estetika sudut nasofasial  $36^{\circ}$ . (Winkler dan Wudel, 2014) Sedangkan Simons (Zimble, 2010) mengukur proyeksi tip nasal yaitu perbandingan jarak antara subnasal dengan vermilion superior kira-kira sama dengan jarak subnasal ke tip nasal dengan rasio 1:1. Metode ini merupakan yang paling mudah dalam pengukuran proyeksi tip nasal. (Zimble, 2010)

Koento (2007) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa melakukan tindakan perbaikan atau operasi rinoplasti pada jarak interkantus penderita sindrom Down membuat stigma negatif pada sindrom Down berkurang. Untuk beberapa penderita sindrom Down bahkan dapat diterima bekerja mandiri sesuai dengan kemampuan intelektualitasnya. Penelitian oleh Wexler (1986) melaporkan pada pasien yang dilakukan rekonstruksi berupa *epicantoplasty* pada evaluasi pasca operasi memberikan hasil 88% perbaikan pada penampilannya.

Masyarakat Minangkabau merupakan bagian dari masyarakat Deutro Melayu (Melayu Muda) yang melakukan migrasi dari daratan Cina Selatan ke pulau Sumatera sekitar 2.500-2.000 tahun yang lalu (Kroeber, 1963; Olson, 2004). Salah satu kekhasan antropometri wajah wanita suku Minang adalah jarak interkantus yang lebar jika dibandingkan dengan wanita suku Jawa dan Batak. (Koento, 2008) Pada penelitian Koento (2008) jarak interkantus pada wanita suku Minang memiliki perbedaan yang bermakna dibandingkan jarak interkantus wanita suku Jawa dan Batak.

Idealnya jarak interkantus sama dengan setengah jarak interpupil. Jarak interkantus juga sebaiknya sama dengan lebar ala pada dasar hidung ras Kaukasia. Rata-rata jarak interkantus adalah 30-35 mm dan rata-rata jarak interpupil adalah 60-70 mm (Meneghini, 2009; Winkler dan Wudel, 2014). Suku Minangkabau mewakili masyarakat Deutro Melayu memiliki jarak interkantus yang lebar serta lebar ala nasal yang sama sehingga memiliki wajah yang ideal jika dibanding dengan wajah wanita suku Jawa dan Batak. (Koento, 2008)

Studi genetik sifat Mendhel kraniofasial didasarkan pada studi gen kandidat lokus genetik diketahui terlibat dalam pengembangan kraniofasial atau sindrom genetik yang memengaruhi wajah seperti sindrom Down, celah bibir, dan atau celah langit-langit, sindrom Prader-Willi, dan sindrom Treacher-Collins, semuanya dapat terjadi dengan kelainan wajah dan lokus genetik yang terkait dalam kaitannya dengan perkembangan wajah normal. (Boehringer *et al*, 2011; Brinkley *et al*, 2016). *Genome-Wide Association Study* (GWAS) telah menyelidiki hubungan antara variasi wajah normal dan jutaan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP). Selama 6 tahun terakhir telah ada kemajuan yang signifikan dengan 9 GWAS yang diterbitkan yang telah mengidentifikasi lebih dari 50 lokus yang terkait dengan ciri-ciri wajah. (Liu *et al*, 2012; Paternoster *et al*, 2012; Adhikari *et al*, 2016; Cole *et al*, 2016; Shaffer *et al*, 2016; Lee *et al*, 2017; Cha *et al*, 2018; Claes *et al*, 2018; Crouch *et al*, 2018)

Beberapa gen dilaporkan tampaknya memengaruhi berbagai bagian wajah. Gen cenderung memengaruhi lebih dari satu sifat wajah. Misalnya, gen PRDM16 dikaitkan dengan panjang dan penonjolan hidung (prominan) hidung serta lebar ala, SOX9 dianggap terkait dengan bentuk ala dan ujung hidung, variasi dalam SUPT3H dianggap

memengaruhi sudut dan bentuk nasolabial dan jembatan hidung, sedangkan ukuran centroid (akar kuadrat dari jarak kuadrat semua *landmark* wajah dari centroid) dan *allometry* (hubungan ukuran ke bentuk) masing-masing dikaitkan dengan gen PDE8A dan SCHIP17. (Cole *et al*, 2016) Lebar mata, jarak telinga - nasion dan jarak nasion - zygoma - mata terkait dengan C5orf50. (Claes *et al*, 2018)

Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa ada efek genetik tambahan pada bentuk hidung yang melibatkan SOX9, DCHS2, CASC17, PAX1, RUNX2, dan GLI3 dan bentuk lain, SOX9 dan ASPM. Selain itu, ada kemungkinan bahwa satu atau lebih gen memengaruhi seluruh bentuk wajah serta daerah wajah yang lebih terlokalisasi (Claes, 2018). Beberapa gen pada regio yang berhubungan diketahui berperan dalam perkembangan kraniofasial atau pada sindrom yang memengaruhi morfologi wajah yaitu MAFB, PAX9, MIPOL1, ALX3, HDAC8, and PAX1. (Shaffer *et al*, 2016)

Twigg *et al* (2009) telah mengidentifikasi pola berulang *frontonasal malformation* (FNM) yang disebabkan oleh mutasi resesif pada gen *homeobox* ALX3. ALX3 adalah gen *homeobox* yang penting untuk perkembangan kepala dan wajah. Mutasi pada ALX3 menghasilkan displasia frontonasal pada manusia. Hipertelorisme okular adalah ciri menonjol dari displasia frontonasal dan diyakini sebagai akibat dari gangguan jalur pensinyalan *Hedgehog*. (Young *et al*, 2010)

Twigg *et al* (2009) menyimpulkan ALX3 sangat penting untuk perkembangan wajah normal pada manusia dan defisiensinya menyebabkan fenotip yang dapat dikenali secara klinis, yang dalam penelitian ini disebut dengan istilah *frontorhiny*. Twigg *et al* (2009) memetakan lokus dalam tiga famili ke kromosom 1 dan mengidentifikasi mutasi pada ALX3, yang terletak di pita 1p13.3 dan mengkodekan faktor transkripsi terkait ALX *homeobox* 3. (Twigg *et al*, 2009)

Shaffer *et al* (2016) mengidentifikasi dua lokus signifikan yang berhubungan dengan jarak interkantus yaitu 1p13.3 dan di xq13.2. Lokus ini berada di regio yang termasuk gen (ALX3 dan HDAC8) yang menyebabkan sindrom dengan hipertelorisme/telekantus sebagai gambaran fenotip. Temuan ini menunjukkan bahwa terdapat kontribusi genetik terhadap jarak interorbital dan gen yang relevan mungkin berperan dalam terjadinya hipertelorisme/telekantus yang terkait dengan sindrom

tertentu. (Shaffer *et al*, 2016) Gambaran fenotip dari hilangnya fungsi homozigot ALX3 ditandai dengan penampilan wajah yang khas yaitu hipertelorisme, jarak lebar hidung yang lebar, panjang hidung yang pendek, ujung hidung bifid, kolumela yang luas, dan nares seperti celah yang terpisah. (Twigg *et al*, 2009)

Pada penelitian Liu *et al* (2012) ditemukan bahwa PAX3 memengaruhi posisi hidung, hasil ini sejalan dengan penelitian GWAS sebelumnya oleh Paternoster *et al* (2012) yang juga mendeteksi adanya hubungan antara PAX3 dan posisi hidung. Gen PAX3 berlokasi di ekson 3 kromosom 2q36. Mutasi heterozygous c.420-424de1CGCGGinsTTAC pada gen PAX3 disimpulkan sebagai patogenesis molekular WS1 pada pasien ini. (Ma *et al*, 2019)

Paternoster *et al* (2012) dalam penelitiannya menunjukkan bukti statistik yang kuat bahwa gen PAX3 memang terlibat dalam morfologi wajah. PAX3 adalah salah satu dari enam gen yang bermutasi pada sindrom Waardenburg, yang dicirikan oleh berbagai fenotip termasuk dismorfisme wajah minor yang bermanifestasi sebagai akar hidung yang lebar dan peningkatan jarak antara kantung medial (interkantus). Penelitian ini melaporkan bahwa varian umum pada gen ini juga terkait dengan penonjolan dan posisi vertikal nasion pada populasi umum, meskipun karakteristik wajah ini berbeda dengan yang dilaporkan pada orang dengan mutasi PAX3 langka yang mengakibatkan sindrom Waardenburg dengan gambaran morfologi jarak endokantus yang lebar.

Ma *et al* (2019) menemukan pasien dengan diagnosis sindrom Waardenburg khas yang dimanifestasikan dengan gangguan pendengaran, jarak interkantus yang lebar dan iris heterokromik, memiliki keterlibatan yang erat dengan mutasi gen PAX3. Mutasi PAX3 juga telah diidentifikasi pada kelainan langka yang berhubungan dengan sindrom Waardenburg. *Craniofacial-deafness-hand syndrome* (CDHS) telah dijelaskan dalam satu keluarga dengan mutasi pada gen PAX3. (Asher *et al*, 1996)

Belum banyak penelitian yang melihat hubungan antara morfologi wajah dan ekspresi gen, khususnya pada penderita sindrom Down, sehingga belum diketahui apakah peningkatan lebar jarak interkantus disebabkan oleh overekspresi gen kromosom 21 spesifik atau polimorfisme gen tertentu akibat gangguan keseimbangan genetik umum oleh trisomi kromosom 21. Berdasarkan latar belakang di atas, maka

diperlukan penelitian mengenai analisis hubungan polimorfisme gen ALX3 dan PAX3 dengan morfologi lebar jarak interkantus pada penderita sindrom Down dan suku Minangkabau. Penelitian ini penting dilakukan untuk menambah pengetahuan mengenai polimorfisme gen yang berhubungan dengan kelainan bentuk wajah sindrom Down dan menginspirasi dilakukannya terapi genetik dimasa depan untuk mengatasi stigma wajah penderita sindrom Down.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang dijelaskan di atas maka dirumuskan masalah penelitian ini sebagai berikut :

1. Apakah terdapat polimorfisme gen ALX-3 pada penderita sindrom Down?
2. Apakah terdapat polimorfisme gen PAX-3 pada penderita sindrom Down?
3. Apakah terdapat perbedaan nilai antropometri wajah pada penderita sindrom Down dan kelompok kontrol suku Minangkabau?
4. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ALX-3 dengan morfologi lebar jarak interkantus pada penderita sindrom Down?
5. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen PAX-3 dengan morfologi lebar jarak interkantus pada penderita sindrom Down?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara polimorfisme gen ALX-3 dan PAX-3 dengan morfologi lebar jarak interkantus dan analisis klinis wajah penderita sindrom Down dan kontrol suku Minangkabau.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini mempunyai tujuan :

1. Mengetahui polimorfisme gen ALX-3 penderita sindrom Down.
2. Mengetahui polimorfisme gen PAX-3 penderita sindrom Down.

3. Menganalisis perbedaan nilai antropometri atau analisis klinis wajah penderita sindrom Down dan kelompok kontrol suku Minangkabau.
4. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ALX-3 dengan morfologi lebar jarak interkantus penderita sindrom Down dan kelompok kontrol suku Minangkabau.
5. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen PAX-3 dengan morfologi lebar jarak interkantus penderita sindrom Down dan kelompok kontrol suku Minangkabau.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah kekayaan khasanah ilmu pengetahuan, terutama yang berhubungan dengan karakteristik antropometrik penderita sindrom Down dan gen-gen yang mengekspresikan morfologi wajah khususnya lebar jarak interkantus.

##### **1.4.2 Terapan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai polimorfisme gen yang berhubungan dengan kelainan bentuk wajah sindrom Down dan menginspirasi dilakukannya terapi genetik dimasa depan untuk mengatasi stigma wajah penderita sindrom Down. Disamping itu dari analisis wajah sindrom Down ini, diharapkan didapatkan nilai antropometri yang dapat dijadikan dasar untuk dilakukan tindakan perbaikan wajah terutama hidung, yang menjadi stigma di masyarakat terhadap penderita sindrom Down ini.

##### **1.4.3 Masyarakat**

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan untuk dilakukannya tindakan koreksi wajah pada penderita sindrom Down dengan IQ subnormal sehingga diharapkan mampu memudahkan penderita sindrom Down mendapat pekerjaan dan berperan di masyarakat.

