

Kelainan Down Syndrome Ditinjau dari Aspek *Neurobiological dan Intelligence*

Nasywa Achmad, Putri Damayanti Sulisty, Ranita Arindra Rosanti, Iqlima Pratiwi*

Universitas Negeri Malang, Jl. Semarang No. 5 Malang, Jawa Timur, Indonesia p

Penulis korespondensi, Surel:iqlima.pratiwi@um.ac.id

Abstract

Down syndrome is a disorder caused by the presence of trisomy on the 21st chromosome. People with this disorder show differences in physical characteristics, general intelligence, and other aspects. Research shows that the risk factors for Down syndrome vary between regions and demographic characteristics. Genetic disorders are one of the causes of intellectual disability, which can also lead to the risk of developing infections, autoimmune disorders, and hematological and oncological abnormalities. This study aims to explore more deeply related to Down syndrome from a neurobiological and intelligence perspective. By writing this research, it is hoped that the general public will be able to understand Down syndrome, starting from the causes and effects. The method used in making this article is a literature review, by searching on Google Scholar with several keywords that match the research objectives. The results of the data collection show that neurobiologically, Down syndrome has many dysfunctions in the organs of the body that impact many aspects, one of which is an abnormality in the aspect of intelligence.

Keywords: down syndrome; neurobiological; Intelligence

Abstrak

Down syndrome merupakan kelainan yang disebabkan oleh adanya trisomi pada kromosom ke-21. Penderita kelainan ini menunjukkan perbedaan ciri fisik, kecerdasan secara umum, dan aspek-aspek lainnya. Penelitian menunjukkan bahwa faktor risiko dari kelainan *down syndrome* ini beragam antarwilayah dan karakteristik demografis. Kelainan genetik menjadi salah satu penyebab dari adanya disabilitas intelektual, yang juga dapat berisiko akan perkembangan infeksi, gangguan autoimun, dan abnormalitas hematologi serta onkologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi lebih dalam terkait *down syndrome* jika ditinjau dari aspek neurobiologis dan intelegensi. Dengan dituliskannya penelitian ini, diharapkan bahwa khalayak umum mampu memahami terkait *down syndrome* mulai dari penyebab dan akibat. Metode yang digunakan dalam pembuatan artikel ini ialah *literature review*, melalui pencarian pada *Google Scholar* dengan beberapa kata kunci yang sesuai dengan tujuan penelitian. Hasil dari pengumpulan data menunjukkan bahwasanya secara neurobiologis, *down syndrome* memiliki banyak disfungsi pada organ-organ tubuh yang berdampak pada banyak aspek, salah satunya kelainan pada aspek intelegensi.

Kata kunci: *down syndrome*; neurobiologi; intelegensi

1. Pendahuluan

Down Syndrome merupakan gangguan genetik yang disebabkan oleh adanya kelainan pada trisomi kromosom 21 (Dierssen et al., 2020). Suatu studi kohort di Amerika pada tahun 2012-2018 menunjukkan bahwa rerata anak dengan *down syndrome* meningkat sepanjang waktu, khususnya pada ras kulit hitam, Hispanic/American Indian, namun risiko lebih rendah pada ras kulit putih atau orang Asia (Chaiken et.al., 2022). Studi lain juga menunjukkan bahwa selama 30 tahun terakhir, tren *down syndrome* sangat beragam antar wilayah dan negara dengan beragam karakteristik demografis (Chen, Wang, Wang, et al., 2022). *Down syndrome* ini juga menjadi salah satu kelainan genetik yang menyebabkan disabilitas intelektual, selain itu individu dengan *down syndrome* juga berisiko akan perkembangan infeksi, gangguan autoimun, dan abnormalitas hematologi serta onkologi (Verstegen & Kusters, 2020).

Sejak tanggal 21 Maret 2012, PBB resmi memperingati hari tersebut sebagai hari *down syndrome* sedunia yang masih berlanjut sampai saat ini. Filosofi dipilihnya tanggal tersebut karena sesuai dengan penyebab dari *down syndrome* itu sendiri yaitu trisomi (3 kromosom) di kromosom ke-21 (Kumparan.com, 2023). Banyak orang yang melakukan gerakan peduli dengan cara menyebarkan *awareness* terhadap masyarakat tentang penyebab, akibat, dan memberikan pandangan positif terkait penderita *down syndrome* di hari tersebut.

Perlunya penelitian ini dilakukan adalah untuk membahas isu diatas dikarenakan banyak orang yang belum terlalu paham mengenai semua hal tentang *down syndrome*, tetapi seringkali menjauhi dan mengucilkan penderitanya. Maka dari itu, peneliti mencoba menjabarkan kelainan ini dari sudut pandang neurobiological dan intelligence. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi lebih dalam terkait *down syndrome* jika ditinjau dari aspek neurobiologis dan intelegensi.

Pada 1866, *Down Syndrome* dicetuskan oleh John Langdon Down, seorang dokter dari Cornwall, Inggris. *Down Syndrome* merupakan satu dari sekian kondisi kromosomal yang paling umum yang berkaitan dengan disabilitas intelektual (Bull, 2020). (Dierssen dkk. 2020) menyatakan bahwa Down Syndrome disebabkan oleh adanya tambahan dari kromosom ke-21 (HSA21). Tidak hanya terkait dengan disabilitas intelektual, trisomi dari HSA21 pun juga berhubungan dengan beberapa ciri morfologis dan fisiologis. (Richtsmeier dkk. 2002) berpendapat bahwa pada pengidap *Down Syndrome*, karakteristik yang paling khas, yaitu mengenai gangguan perkembangan otak yang memiliki kesinambungan dengan kecacatan intelektual sebab adanya kelainan kraniofasial.

Amanullah (2021), kelainan *Down Syndrome* atau trisomi pada kromosom ke-21 dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu: infeksi virus yang bersifat teratogen sehingga dapat menyebabkan mutasi gen (perubahan jumlah atau struktur kromosom; radiasi yang juga memiliki pengaruh dan potensi untuk membuat suatu gen bermutasi; dan penuaan sel telur yang berikatan dengan kualitas sel telur milik ibu. Sel telur yang memiliki kualitas kurang baik atau sehat akan membelah dengan tidak sempurna saat sudah bertemu dengan sperma.

Kualitas yang kurang baik ini bisa terjadi karena usia ibu yang sudah bukan di masa produktif untuk menghasilkan ovum, sehingga kualitas sel telur juga berpengaruh. Pada otak pengidap *Down Syndrome*, terdapat anomali struktural dan fungsional pada yang meliputi perubahan perkembangan morfogenesis. Perubahan-perubahan tersebut meliputi pengurangan volume otak—termasuk *cerebral gray*, *white matter*, dan juga cerebellum), termasuk disgenesis kortikal, gangguan mielinisasi, kepadatan neuron yang lebih rendah, serta plastisitas sinaptik yang abnormal (Rachidi dan Lopes, 2011). *Down syndrome* seringkali dianggap sebagai gangguan neurodegeneratif sebab hampir sebagian besar dari populasi pengidap kelainan ini mengembangkan ciri neuropatologis yang mengarah pada penuaan dini, demensia pikun, dan perubahan neurologis yang konsisten dengan penyakit Alzheimer pada masa dewasa (Head dkk., 2016; Zis dan Strydom, 2018).

Vacca dkk. (2019) mengemukakan bahwa terlepas dari disabilitas intelektual, terdapat skala luas mengenai karakteristik serupa dapat ditemui pada populasi penderita *Down Syndrome* yang terhubung dengan berbagai komorbid dengan variasi fenotipik yang tinggi, tetapi terjadi dengan frekuensi yang lebih tinggi sehubungan dengan populasi euploid. Menurut Bull (2019) terdapat ciri fisik seperti *fisura palpebra* yang miring, *nasal bridge* yang cenderung datar, *nuchal folds* garis tangan yang hanya satu garis, *klinodaktili* pada jari

kelingking, dan *hypotonia*. Penyakit-penyakit yang paling berkaitan dengan *Down Syndrome* adalah kelainan jantung bawaan (*congenital cardiac defects*), yang menimpa pada hampir dari 50% bayi pengidap *Down Syndrome* (Diamandopoulos dan Green, 2018). Selain itu, limfoblastik akut leukemia pun terjadi pada anak penderita *Down Syndrome* yang berusia kurang dari lima tahun dengan frekuensi sebesar 1/300 dan kejadian sebanyak 40,7 kali lebih besar apabila dibandingkan dengan seseorang tanpa *Down Syndrome* pada usia yang setara (Chisholm, 2018).

Neurobiologi adalah cabang ilmu yang berhubungan dengan kinerja sistem saraf dalam tubuh. Orang dengan gangguan neurobiologis terkadang datang kepada dokter dengan tanda klinis yang jelas karena gangguan ini merupakan hal yang kompleks. Ahli atau dokter biasanya memberikan daftar lokasi yang berpotensi mengalami gangguan tersebut, lalu untuk menentukan lokasi akhir yang sebenarnya terjadi perlu menunggu pemeriksaan secara formal. Hal-hal lain yang harus diperiksa terlebih dahulu untuk orang yang mengalami gangguan neurobiologis adalah seputar tingkat kesadaran, fungsi kognitif, dan juga cara berbicara. Selain itu, perlu adanya pemeriksaan riwayat penyakit yang mungkin saja berhubungan dengan gangguan neurobiologis (Ginsberg, 2005). Hal tersebut dikarenakan tubuh kita pasti sangat bergantung dengan sistem saraf, mulai dari gerak tubuh maupun gerak organ dalam tubuh. Maka dari itu, segala tentang neurobiologis atau saraf sangat kompleks dan banyak hal yang perlu diperhatikan.

Ada beberapa faktor neurobiologis yang membawa pengaruh terhadap sistem dalam tubuh kita, salah satunya adalah atensi. Atensi atau yang biasa disebut dengan perhatian kita terhadap sesuatu adalah kegiatan mental membagi semua stimulus sensori yang datang untuk kita beri respon dan selama proses tersebut dilakukan, kita bergantung kepada sistem yang ada di otak. Jadi apabila ada masalah dalam sistem otak kita, yang di dalamnya juga termasuk kepada aspek neurobiologi, maka tentu pemusatan perhatian seseorang akan terganggu (Setyawan, 2022). Menurut Setyawan (2022) dopamin dan norepinephrine, yang mengandung neurotransmitter catecholamine, memiliki pengaruh besar terhadap fungsi atensi dan juga konsentrasi kita terhadap sesuatu (Schachar & Tannock, 2002).

Inteligensi merupakan kemampuan untuk belajar dari kejadian yang sudah pernah dialami, menyelesaikan sebuah masalah, dan mengimplementasikan pengetahuan tersebut agar siap dan terbiasa untuk menghadapi situasi baru (Myers, 2008). Penderita *down syndrome* memiliki keterbatasan dalam inteligensi, khususnya dalam aspek intelektual atau disebut dengan ID (*Intellectual Disability*). Disabilitas intelektual merupakan keterbelakangan dalam kemampuan mental secara umum yang mengakibatkan masalah pada fungsi intelektual dan fungsi adaptif. Fungsi intelektual adalah fungsi yang dapat diukur dengan tes kecerdasan dan diinterpretasikan sesuai konteks keterbelakangan mental individu, contohnya aktivitas belajar, memecahkan masalah, serta memberikan penilaian. Fungsi adaptif meliputi berkomunikasi, kemampuan dalam lingkup sosial, dan independensi (APA, 2021). Fungsi kognitif yang mana dibentuk di dalam fungsi adaptif merupakan gabungan kompleks aspek-aspek yang dinilai dari seseorang yang melibatkan bahasa, attention, ingatan.

2. Metode

Metode yang digunakan dalam mengumpulkan data pada penulisan ini adalah *literature review*. Tinjauan pustaka atau *literature review* ialah aksi yang berpusat pada topik spesifik tertentu yang menjadi minat untuk dikaji secara perseptif terhadap isi tulisan yang

dipelajari (Wahyuni, 2022). Penelitian ini menyuguhkan hasil penelaahan mengenai jurnal-jurnal ilmiah yang bersangkutan dengan topik kelainan *down syndrome* yang ditinjau dari aspek neurobiologis dan inteligensi.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 *Down Syndrome* ditinjau dari Neurobiologis

Penyebab utama dari kelainan ini adalah mutasi kromosom yang terjadi pada kromosom ke-21. Amanullah (2022) mendefinisikan *down syndrome* ini sebagai keterbelakangan fisik dan mental yang terjadi akibat perkembangan kromosom yang abnormal. *Down Syndrome* memiliki abnormalitas pada kromosom ke-21 dimana seharusnya seluruh 23 kromosom manusia berpasangan hingga menjadi 46 kromosom, tetapi penderita *Down Syndrome* ini memiliki 3 kromosom (trisomi) pada kromosom nomor 21-nya (Wiyani, 2014). Kelainan ini memiliki perbedaan dengan orang normal, bagian organ dalam maupun secara fisik yang dapat dilihat secara kasat mata. Penyebab utama mutasi kromosom tadi menjadikan keseluruhan fungsi tubuh yang seharusnya bekerja mengalami disfungsi atau keterbelakangan dalam menjalankan tugas dan juga ketidaksamaan sifat organ dengan orang normal pada umumnya.

Sejalan dengan hal tersebut, Baburamani et al. (2019) yang menyatakan ukuran otak milik penderita *Down Syndrome* berbeda dengan otak orang normal. Otak dengan gangguan ini memiliki ukuran lebih kecil, tekstur yang lebih halus, dan juga girus atau punggung pada lipatan otak yang lebih sederhana jika dibandingkan dengan orang normal (Pinter, et al., 2001). Mereka juga dideteksi mengalami pengurangan bagian otak secara tidak proporsional yang merupakan bagian penting seperti untuk berbicara, belajar, dan penyimpanan memori di bagian korteks prefrontal, hippocampus, dan serebelum (Cole, et al., 2017; Koran, et al., 2014). Pada masalah perkembangan saraf ini juga mencakup kesadaran sosial yang terbatas dan penurunan koordinasi motorik (Capone, et al., 2006).

Studi lain menunjukkan bahwa adanya pengurangan ukuran dan berat otak janin hingga bayi sudah lahir (Guihard, et al., 2006). Mereka memiliki jumlah neuron yang kurang dari orang normal sehingga mengakibatkan penghambatan dalam kognitif atau proses berpikir (Guidi, et al., 2008). Penderita *Down Syndrome* memiliki keterbelakangan dalam berkomunikasi dengan orang normal karena mereka tidak dapat memproses informasi dengan cepat seperti orang pada umumnya. Penurunan jumlah neuron yang mengakibatkan hal tersebut karena mereka yang berfungsi sebagai pembawa informasi dan pemberian respon terhadap stimulus.

Selain itu, *down syndrome* juga dapat memiliki potensi besar untuk terserang penyakit lain. Terdapat pernyataan dalam Dierssen et al. (2020) bahwa otak penderita *down syndrome* yang memiliki banyak fitur neuropatologis atau penyakit yang menyerang neurobiologis (Hasina, Wag, & Wang, 2022). Penderita kelainan ini mengalami kelainan pada kelenjar tiroid (Marilyn, 2020) yang berfungsi menghasilkan hormon T3 dan T4 untuk mengendalikan metabolisme tubuh. Kelainan pada kelenjar tiroid ini yang menyebabkan munculnya penyakit autoimun yang merupakan penyakit penyerang sel-sel sehat milik sistem kekebalan tubuh manusia. Dari situlah mengapa penderita *Down Syndrome* mudah untuk terserang penyakit-penyakit lain atau bisa disebut sebagai penyakit bawaan seperti Alzheimer.

Menurut Grieco et al. (2015), penderita *Down Syndrome* berisiko mengalami penyakit *early on-set Alzheimer* atau tahap 2 Alzheimer yang disebabkan oleh kerusakan bagian

hipocampus sehingga kehilangan memori jangka panjang. Hubungannya dengan *Down Syndrome* adalah adanya beberapa faktor genetik yang muncul karena trisomi pada kromosom ke-21 (Lott, 2012).

3.2 *Down Syndrome* ditinjau dari *Intelligence*

Domain kognitif yang terdampak pada penderita *down syndrome* antara lain bahasa. Hasugian, et. al (2022) menyebutkan bahwa ciri anak *down syndrome* dalam hal bahasa adalah bagaimana mereka merangkai kata-kata dengan sangat sederhana, dengan gangguan artikulasi, dan merangkainya dalam komunikasi verbal. Sehingga pelafalan yang mereka keluarkan membentuk pola-pola bunyi dan penyimpangan fonologis dalam hal artikulasi. Studi membuktikan bahwa kemampuan pengartikulasian anak *down syndrome* terbukti rendah, karena mereka hanya mampu berujar dalam bentuk kata dan suku kata, belum pada tingkat morfologi, sintaksis atau wacana. Pola-pola bunyi yang dihasilkan adalah K=j-> s, r -> h, r -> l, O U, a -> e. Pola-pola bunyi yang dihasilkan berbeda pada tiap anak penderita *down syndrome*.

Domain lain yang terlihat pada penderita *down syndrome* adalah ingatan. Grieco, et al. (2015) menyatakan bahwa individu yang mempunyai *intelligence disability*, mengalami defisit dalam penyimpanan memori kerja verbal (Baddeley, 1992). Dalam ingatan jangka panjang, penderita *down syndrome* mengalami masalah pada proses penyandian dan pengambilan kembali dikarenakan defisit pada aspek atensinya (Vicari & Carlesimo, 2006; Carlesimo, et al., 1997). Mayoritas penderita *down syndrome* lemah dalam mengorganisasikan pendekatan untuk belajar kemampuan baru serta kesulitan dalam memproses informasi baru dikarenakan lambatnya perkembangan (Gilmore, et al., 2010).

Grieco et al. (2015) menjelaskan bahwa kondisi yang dapat timbul pada penderita *down syndrome* adalah gangguan sensori. Hal ini sering terjadi pada penderita *down syndrome* yang bisa memberikan dampak pada proses belajar dan fungsi kognitif (Maatta, et al., 2006). Pada penderita *down syndrome*, sebanyak 38%-78% mereka mengalami gangguan sensori yang terlihat seperti kehilangan fungsi pendengaran dan 80%-nya anak-anak yang berusia 5-12 tahun mengalami masalah penglihatan (Roizen & Patterson, 2003). Penyakit lain yang dapat timbul pada penderita *down syndrome* adalah Seizures, biasanya terjadi pada saat bayi dan usia lanjut. Lalu pada saat penderita *down syndrome* tumbuh dewasa, Seizures terjadi pada orang dengan *cognitive decline* dan *cortical atrophy* karena mereka kehilangan keahlian fungsional dan penurunan fungsi kognitif (Lott et.al., 2012). Selain gangguan sensori, penderita *down syndrome* juga mengalami gangguan tidur seperti Apnea, durasi REM yang berkurang, dan asupan tidur yang buruk (Nguyen et al., 2023). Gangguan tidur ini disebabkan karena penderita *down syndrome* sulit memfokuskan perhatiannya kepada tugas-tugas sehingga membuat mereka kesusahan untuk tidur.

4. Simpulan

Dari uraian yang sudah disajikan di atas, dapat disimpulkan bahwa *down syndrome* membuka banyak peluang untuk penyakit dan gangguan lain masuk kedalam tubuh karena fungsi-fungsi tubuh mereka yang tidak sama seperti manusia pada umumnya. Secara neurobiologis, terdapat banyak disfungsi organ tubuh yang berdampak pada banyak aspek, salah satunya kelainan pada aspek inteligensi. Hal tersebut disebabkan oleh keterbelakangan intelektual yang ditunjukkan oleh kemampuan kognitif mereka yang tidak sama dengan orang normal.

Daftar Rujukan

- Amanullah, A. S. R. (2022). Mengenal Anak Berkebutuhan Khusus: Tuna Grahita, Down Syndrom dan Autisme. *Almurataj: Jurnal Pendidikan Islam Anak Usia Dini*, 1(1), 1-13.
- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. (2020). Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7. PMID: 32029743; PMCID: PMC8428796.
- Baburamani, A. A., Patkee, P. A., Arichi, T., & Rutherford, M. A. (2019). New approaches to studying early brain development in Down syndrome. *Developmental medicine & child neurology*, 61(8), 867-879.
- Baddeley A. (1992) Working memory. *Science* 255, 556–559.
- Bull M. J. (2020). Down Syndrome. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2344–2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537>
- Carlesimo, G.A., Marotta, L., & Vicari, S. 1997. Long-term memory in mental retardation: Evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome. *Neuropsychologia*, vol.35, issue 1, pp. 71-79. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(96\)00055-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(96)00055-3)
- Chaiken, S.R., Susich, M., Doshi, U., Packer, C.H., Garg, B., et al. (2022). Down syndrome trends by race/ethnicity in the United States from 2012-2018. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, vol 226, issue 1. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.797>
- Chen, L., Wang, L., Wang, Y., et al. (2022). Global, Regional, and National Burden and Trends of Down Syndrome From 1990 to 2019. *Front. Genet.*, Vol. 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.908482>
- Chisholm, K.M., (2018). Down syndrome. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* <https://doi.org/10.4267/2042/68892>.
- Cole, J.H., Annus, T., Wilson, L.R., Remtulla, R., Hong, Y.T., Fryer, T.D., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Smith, R., Menon, D.K., Zaman, S.H., Nestor, P.J., Holland, A.J. (2017). Brain-predicted age in Down syndrome is associated with beta amyloid deposition and cognitive decline. *Neurobiol Aging*, 56:41-49. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.006.
- Diamandopoulos, K., Green, J., (2018). Down syndrome: an integrative review. *J. Neonatal Nurs.* 24, 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2018.01.001>.
- Dierssen, M., Fructuoso, M., Martínez de Lagrán, M., Perluigi, M., & Barone, E. (2020, July 8). Down Syndrome Is a Metabolic Disease: Altered Insulin Signaling Mediates Peripheral and Brain Dysfunctions. *Frontiers in Neuroscience*. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00670>
- Ginsberg, L. (2005). *Lecture Notes: Neurology*. Jakarta: Penerbit Erlangga
- Guidi, S., Bonasoni, P., Ceccarelli, C., Santini, D., Gualtieri, F., Ciani, E., et al. (2008). Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol.* 18, 180–197. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00113.x
- Guihard-Costa, A. M., Khung, S., Delbecque, K., Menez, F., and Delezoide, A. L. (2006). Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21. *Pediatr. Res.* 59, 33–38. doi: 10.1203/01.pdr.0000190580.88391.9a
- Grieco, J., Pulsifer, M., Seligsohn, K., Skotko, B., & Schwartz, A. (2015). Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 169(2), 135–149. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31439>
- Hasugian, L., Ahmad, M.R., Elyana, K. (2022). Analisis pola bunyi bahasa siswa penyandang *down syndrome* di SLB Untung Tuah Samarinda. *Adjektiva*, vol.5, no.1. DOI: <https://doi.org/10.30872/adjektiva.v5i1.998>
- Hasina, Z., Wang, N., Wang, C.C. (2022). Developmental neuropathology and neurodegeneration of down syndrome: current knowledge in humans. *Front Cell Dev Biol.*, 10: 877711. doi: 10.3389/fcell.2022.877711
- Head, E., T. Lott, I., M. Wilcock, D., & A. Lemere, C. (2015). Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Current Alzheimer Research*, 13(1), 18–29. <https://doi.org/10.2174/1567205012666151020114607>
- Kumparan. (2023, 23 Maret). Mengenal Hari Down Syndrome Sedunia dan Penderitanya. <https://m.kumparan.com/berita-terkini/mengenal-hari-down-syndrome-sedunia-dan-penderitanya-203CAdeB4Ea/full>

- Koran M.E., Hohman T.J., Edwards C.M., Vega J.N., Pryweller J.R., Slosky L.E., Crockett G., Villa de Rey L., Meda S.A., Dankner N., Avery S.N., Blackford J.U., Dykens E.M., Thornton-Wells T.A. (2014). Differences in age-related effects on brain volume in Down syndrome as compared to Williams syndrome and typical development. *J. Neurodev Disord.*, 6:8
- Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Movsesyan N, Gillen DL. Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(1):177-85. doi: 10.3233/JAD-2012-111613. PMID: 22214782; PMCID: PMC3406603.
- Määttä, T, Tervo-Määttä, T, Taanila, A, Kaski, M, and Iivanainen, M. (2006) Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*, 11(1), 37-43. doi:10.3104/reports.313
- Marta, R. (2017). Penanganan kognitif down syndrome melalui metode puzzle pada anak usia dini. *Jurnal Obsesi: Jurnal Pendidikan Anak Usia Dini*, 1(1), 32-41.
- Nguyen, D.T., Tran, H.T., Bricout, V.A., Pham, V.H., Duong-Quy, S. (2023). Sleep apnea in people with Down syndrome: Causes and effects of physical activity? *Fron., Neurol*, 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1123624>
- Rachidi, M., Lopes, C., 2011. Mental retardation and human chromosome 21 gene overdosage: from functional genomics and molecular mechanisms towards prevention and treatment of the neuropathogenesis of Down syndrome. In: Clelland, J.D. (Ed.), *Genomics, Proteomics, and the Nervous System*. Springer, New York, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7197-5_2. pp. 21–86.
- Richtsmeier, J. T., Zumwalt, A., Carlson, E. J., Epstein, C. J., and Reeves, R. H. (2002). Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 107, 317–324. doi: 10.1002/ajmg.10175
- Roizen NJ, Patterson D. (2003). Down's syndrome. *Lancet*.361(9365):1281-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X. PMID: 12699967.
- Setyawan, A. B. (2022). Aspect neurological attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 2(1), 15-35.
- Vacca, R. A., Bawari, S., Valenti, D., Tewari, D., Nabavi, S. F., Shirooie, S., ... Nabavi, S. M. (2019, March 1). Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.001>
- Verstegen, R. H. J., Chang, K. J. J., and Kusters, M. A. A. (2020). Clinical Implications of Immune-Mediated Diseases in Children with Down Syndrome. *Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 31, 117–123. doi:10.1111/pai.13133
- Vicari, S., Carlesimo, G.A. (2006). Short-Term Memory Deficits Are Not Uniform in Down and Williams Syndromes. *Neuropsychol Rev* 16, 87–94. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9008-4>
- Wahyuni, A. S. (2022). Pendekatan Berdiferensiasi Dalam Pembelajaran IPA. *Jurnal Pendidikan MIPA*, 12(2), 118–126.