



## Analisis Literatur Tentang Peran Mutasi Genetik dalam Terjadinya Trisomi 21

Amelia Putri Az Zahra<sup>1\*</sup>, Erlanda Islami Pasha<sup>2</sup>, Hanayu Anindya Nareswari<sup>3</sup>, Karina Sella Juwitasari<sup>4</sup>, Nur Aini Fatma Fadilla<sup>5</sup>, Pramesti Listanto<sup>6</sup>, Rizka Fellithia<sup>7</sup>, Azzahra Nabilla Atha<sup>8</sup>, Liss Dyah Dewi Arini<sup>9</sup>

<sup>1-10</sup> Universitas Duta Bangsa Surakarta, Indonesia

E-mail: [ameliaputri.01092021@gmail.com](mailto:ameliaputri.01092021@gmail.com)<sup>1</sup>, [erlandaislamipasha@gmail.com](mailto:erlandaislamipasha@gmail.com)<sup>2</sup>, [alonindya31@gmail.com](mailto:alonindya31@gmail.com)<sup>3</sup>, [karinasella117@gmail.com](mailto:karinasella117@gmail.com)<sup>4</sup>, [nurainiso25@gmail.com](mailto:nurainiso25@gmail.com)<sup>5</sup>, [pramestiesti28@gmail.com](mailto:pramestiesti28@gmail.com)<sup>6</sup>, [rizkafellithia@gmail.com](mailto:rizkafellithia@gmail.com)<sup>7</sup>, [nabillaathazahra@gmail.com](mailto:nabillaathazahra@gmail.com)<sup>8</sup>, [liss\\_dyah@udb.ac.id](mailto:liss_dyah@udb.ac.id)<sup>9</sup>

\*Penulis Korespondensi: [ameliaputri.01092021@gmail.com](mailto:ameliaputri.01092021@gmail.com)

**Abstract.** Down syndrome, or Trisomy 21, is the most common chromosomal disorder in humans and is primarily caused by nondisjunction events during meiosis. Although advanced maternal age has long been recognized as the major risk factor, recent scientific evidence indicates that genetic mutations, gene polymorphisms, and meiotic recombination abnormalities also play important roles in the occurrence of Trisomy 21. This literature review aims to analyze the role of genetic mutations in the pathogenesis of Trisomy 21, with emphasis on the mechanisms of nondisjunction, oocyte aging, meiotic recombination errors, and folate metabolism disorders. The method used was a narrative literature review based on seven major scientific sources discussing the genetic and molecular factors underlying Trisomy 21. The findings indicate that genetic mutations and variations affecting meiotic regulation, recombination positioning, chromosome cohesion, and DNA methylation significantly increase the risk of chromosome 21 nondisjunction. In addition, age-related decline in oocyte quality and polymorphisms in folate metabolism genes further exacerbate chromosomal instability. Understanding these mechanisms is essential for the development of genetic counseling, early detection, and more effective prevention and management strategies in the future.

**Keywords:** Down Syndrome; Genetic Mutation; Meiosis; Nondisjunction; Trisomy 21.

**Abstract.** Down syndrome atau Trisomi 21 merupakan kelainan kromosom paling umum pada manusia yang terutama disebabkan oleh peristiwa nondisjunction selama meiosis. Meskipun usia maternal telah lama diketahui sebagai faktor risiko utama, bukti ilmiah terkini menunjukkan bahwa mutasi genetik, polimorfisme gen, dan gangguan rekombinasi meiosis juga berperan penting dalam terjadinya Trisomi 21. Kajian literatur ini bertujuan untuk menganalisis peran mutasi genetik dalam patogenesis Trisomi 21 dengan penekanan pada mekanisme nondisjunction, penuaan oosit, kesalahan rekombinasi meiosis, serta gangguan metabolisme folat. Metode yang digunakan adalah kajian literatur naratif berdasarkan tujuh sumber ilmiah utama yang membahas faktor genetik dan molekuler penyebab Trisomi 21. Hasil kajian menunjukkan bahwa mutasi dan variasi genetik yang memengaruhi regulasi meiosis, posisi rekombinasi, koheisi kromosom, dan metilasi DNA secara signifikan meningkatkan risiko nondisjunction kromosom 21. Selain itu, penurunan kualitas oosit akibat usia serta polimorfisme gen metabolisme folat memperparah ketidakstabilan kromosom. Pemahaman mekanisme ini penting untuk pengembangan konseling genetik, deteksi dini, serta strategi pencegahan dan penanganan yang lebih efektif di masa depan.

**Kata Kunci:** Down Syndrome; Meiosis; Mutasi Genetik; Nondisjunction; Trisomi 21.

### 1. PENDAHULUAN

Trisomi 21 atau *Down syndrome* merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh adanya satu salinan tambahan kromosom 21 pada sel tubuh manusia. Kondisi ini termasuk aneuploidi autosomal yang paling sering ditemukan dan menjadi penyebab utama disabilitas intelektual bawaan pada manusia. Secara global, prevalensi *Down syndrome* diperkirakan berkisar antara 1 dari 700 hingga 1 dari 1000 kelahiran hidup, meskipun angka tersebut dapat berbeda antarnegara bergantung pada faktor demografi, kualitas layanan kesehatan, dan sistem

deteksi prenatal (Antonarakis et al., 2020; Sperling et al., 2023). Individu dengan Trisomi 21 umumnya menunjukkan karakteristik khas berupa gangguan perkembangan intelektual, hipotonia, kelainan jantung bawaan, gangguan imunologis, serta peningkatan risiko penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer pada usia dewasa (Antonarakis et al., 2020; Kazemi et al., 2016). Oleh karena itu, *Down syndrome* tidak hanya menjadi isu genetik semata, tetapi juga persoalan kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian multidisipliner.

Selama beberapa dekade, faktor usia ibu dianggap sebagai penyebab utama terjadinya Trisomi 21. Risiko melahirkan anak dengan *Down syndrome* meningkat secara signifikan pada wanita berusia di atas 35 tahun akibat penurunan kualitas oosit dan meningkatnya kemungkinan terjadinya kesalahan segregasi kromosom saat meiosis (Nagaoka et al., 2012). Teori ini diperkuat oleh penelitian sitogenetik yang menunjukkan bahwa sebagian besar kasus Trisomi 21 berasal dari nondisjunction maternal, terutama pada meiosis I (Hassold & Hunt, 2001). Namun demikian, pendekatan berbasis usia ibu belum mampu menjelaskan seluruh variasi kejadian Trisomi 21. Data epidemiologis menunjukkan bahwa sebagian besar bayi dengan *Down syndrome* justru lahir dari ibu berusia di bawah 35 tahun karena kelompok usia tersebut memiliki angka kelahiran yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia lanjut (Antonarakis et al., 2020). Selain itu, tidak semua wanita usia lanjut melahirkan anak dengan kelainan kromosom, sehingga terdapat faktor biologis lain yang diduga turut berperan dalam proses terjadinya Trisomi 21.

Perkembangan ilmu genetika molekuler dan sitogenetika modern menunjukkan bahwa mutasi genetik serta gangguan mekanisme rekombinasi meiosis memiliki kontribusi penting terhadap kegagalan pemisahan kromosom 21. Nondisjunction terjadi ketika pasangan kromosom homolog atau kromatid saudara gagal berpisah secara normal selama pembelahan meiosis, sehingga menghasilkan gamet dengan jumlah kromosom abnormal (Stewart et al., 1988). Penelitian menunjukkan bahwa pola rekombinasi abnormal pada kromosom 21 dapat meningkatkan risiko terjadinya kesalahan segregasi kromosom, terutama ketika titik pindah silang (*crossing over*) terjadi terlalu dekat dengan sentromer atau telomer (Lamb et al., 1996). Kondisi ini menyebabkan kestabilan pasangan kromosom selama meiosis terganggu dan meningkatkan kemungkinan terbentuknya gamet trisomik.

Selain gangguan rekombinasi, mutasi atau polimorfisme pada gen tertentu juga diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko Trisomi 21. Salah satu gen yang banyak diteliti adalah MCM9, yaitu gen yang berperan dalam perbaikan DNA dan rekombinasi homolog selama meiosis. Penelitian oleh Pal et al. (2021) menunjukkan bahwa polimorfisme maternal pada gen MCM9 berkaitan dengan penurunan rekombinasi dan meningkatnya

kejadian nondisjunction kromosom 21 pada oosit. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa predisposisi genetik maternal dapat memengaruhi stabilitas kromosom selama pembentukan gamet. Selain MCM9, beberapa gen lain seperti SMC1 $\beta$ , REC8, dan SYCP3 juga diketahui berperan dalam menjaga kohesi kromosom dan keberhasilan segregasi meiosis (Jessberger, 2012). Gangguan pada gen-gen tersebut dapat menyebabkan kromosom gagal berpisah secara tepat sehingga meningkatkan risiko aneuploidi.

Faktor epigenetik juga mulai mendapat perhatian sebagai salah satu mekanisme yang memengaruhi terjadinya Trisomi 21. Perubahan pola metilasi DNA dan modifikasi histon diketahui dapat memengaruhi ekspresi gen yang berperan dalam stabilitas kromosom dan regulasi pembelahan sel (Jones & Lane, 2013). Penuaan oosit dalam jangka waktu lama diduga menyebabkan akumulasi kerusakan epigenetik yang berkontribusi terhadap penurunan kualitas meiosis. Selain itu, stres oksidatif dan paparan lingkungan tertentu juga diyakini dapat mempercepat kerusakan molekuler pada oosit sehingga meningkatkan risiko kesalahan kromosom (Hultén et al., 2008). Dengan demikian, terjadinya Trisomi 21 dipahami sebagai hasil interaksi kompleks antara faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan seluler.

Secara sitogenetik, Trisomi 21 dibedakan menjadi tiga bentuk utama, yaitu trisomi bebas (*free trisomy 21*), translokasi Robertsonian, dan mosaik. Sekitar 95% kasus merupakan trisomi bebas yang disebabkan oleh nondisjunction meiosis, sedangkan 3-4% kasus terjadi akibat translokasi Robertsonian dan sekitar 1-2% berupa mosaik (Antonarakis et al., 2020). Bentuk translokasi melibatkan perpindahan sebagian atau seluruh kromosom 21 ke kromosom lain, umumnya kromosom 14 atau 22, sehingga dapat diwariskan dalam keluarga tertentu. Kondisi ini menunjukkan bahwa faktor keturunan dan mutasi kromosom struktural juga memiliki kontribusi terhadap terjadinya *Down Syndrome*.

Kemajuan teknologi diagnostik prenatal seperti *fluorescence in situ hybridization* (FISH), *quantitative fluorescent polymerase chain reaction* (QF-PCR), dan *next generation sequencing* (NGS) telah meningkatkan kemampuan deteksi kelainan kromosom secara lebih akurat dan dini (Bianchi et al., 2014). Teknologi ini memungkinkan identifikasi perubahan genetik maupun gangguan kromosom sejak masa prenatal sehingga dapat mendukung konseling genetik dan pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat. Selain itu, pendekatan genomik modern juga membantu peneliti memahami jalur molekuler yang terlibat dalam perkembangan Trisomi 21 serta hubungan antara variasi genetik dengan manifestasi klinis penderita.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi berlebih gen-gen pada kromosom 21 berkontribusi terhadap berbagai gangguan perkembangan dan fisiologis pada penderita *Down Syndrome*. Gen seperti DYRK1A, APP, dan SOD1 diketahui berperan dalam gangguan neurokognitif, stres oksidatif, dan perkembangan penyakit Alzheimer dini pada individu Trisomi 21 (Wiseman et al., 2015). Hal ini menunjukkan bahwa dampak trisomi tidak hanya terjadi pada tingkat kromosom, tetapi juga memengaruhi regulasi ekspresi gen dan fungsi seluler secara menyeluruh.

Berdasarkan uraian tersebut, dapat dipahami bahwa Trisomi 21 bukan sekadar akibat faktor usia ibu, melainkan merupakan hasil interaksi kompleks antara mutasi genetik, gangguan rekombinasi meiosis, perubahan epigenetik, dan faktor lingkungan seluler. Oleh karena itu, kajian literatur mengenai peran mutasi genetik dalam terjadinya Trisomi 21 penting dilakukan untuk memperluas pemahaman ilmiah mengenai mekanisme molekuler yang mendasari kelainan ini. Kajian tersebut diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan strategi deteksi dini, pencegahan, konseling genetik, serta terapi berbasis molekuler pada masa mendatang.

## **2. KAJIAN TEORITIS**

### **Trisomi 21 sebagai Aneuploidy Genetik**

Trisomi 21 termasuk dalam kelompok aneuploidi, yaitu kondisi dengan jumlah kromosom yang tidak seimbang. Berbeda dengan sebagian besar aneuploidi autosom lain yang tidak kompatibel dengan kehidupan, Trisomi 21 dapat bertahan hingga dewasa, meskipun disertai berbagai kelainan sistemik (Antonarakis, et al). Keberhasilan kelangsungan hidup individu dengan Trisomi 21 berkaitan dengan ukuran kromosom 21 yang relative kecil dan jumlah gen esensial yang lebih terbatas dibandingkan kromosom autosom besar lainnya.

### **Trisomi 21 dan Nondisjunction Kromosom**

Trisomi 21 terjadi akibat kegagalan pemisahan kromosom 21 selama proses meiosis, yang dikenal sebagai nondisjunction. Kesalahan ini dapat terjadi pada meiosis I maupun meiosis II, namun sebagian besar kasus berasal dari nondisjunction maternal pada meiosis I. Proses meiosis yang sehat membutuhkan pembentukan pasangan homolog yang stabil, rekombinasi yang tepat, serta kohesi kromosom yang kuat hingga anafase. Ketika kromosom homolog gagal berpisah, gamet yang terbentuk membawa dua salinan kromosom 21, sehingga fertilisasi akan menghasilkan zigot dengan tiga salinan kromosom tersebut.

### **Rekombinasi Meiosis dan Mutasi Genetik**

Rekombinasi meiosis merupakan proses penting untuk memastikan segregasi kromosom yang tepat. Keberhasilan meiosis sangat bergantung pada:

- a. Rekombinasi kromosom homolog
- b. Kohesi kromatid saudara
- c. Pembentukan spindle yang stabil.

Hulten et al., melaporkan bahwa pola rekombinasi yang abnormal, seperti tidak adanya crossing-over atau lokasi rekombinasi yang terlalu dekat dengan sentromer atau telomer, meningkatkan risiko nondisjunction kromosom 21. Antonarakis et al., menekankan bahwa faktor genetic berperan penting dalam menentukan kerentanan terhadap nondisjunction. Mutasi gen yang terlibat dalam regulasi rekombinasi dan kohesi kromosom berkontribusi terhadap kegagalan ini.

### **Penuaan Oosit dan Kerentanan Genetik**

Menurut Bebbere (2022), penuaan oosit tidak hanya memengaruhi spindle kromosom, tetapi juga menyebabkan perubahan epigenetic, akumulasi kerusakan DNA, dan penurunan fungsi protein pengatur meiosis. Oosit yang mengalami arrest dalam waktu lama lebih rentan terhadap kesalahan segregasi kromosom, sehingga meningkatkan risiko Trisomi 21. Dalam konteks Trisomi 21, penuaan oosit memperburuk dampak mutasi genetik yang sebelumnya tidak bermakna secara klinis. Gangguan kohesi kromosom akibat usia menyebabkan kromosom 21 lebih mudah mengalami kesalahan segregasi, terutama bila disertai pola rekombinasi yang tidak optimal.

### **Metabolisme Folat dan Stabilitas Kromosom**

Pal et al., menjelaskan bahwa folat berperan penting dalam sintesis DNA dan metilasi. Polimorfisme gen pada jalur metabolisme folat dapat menyebabkan gangguan metilasi DNA (hipometilasi) dan stabilitas kromosom. Dalam konteks meiosis, instabilitas ini memengaruhi struktur kromatin dan regulasi ekspresi gen yang terlibat dalam segregasi kromosom. Oleh karena itu gangguan metabolisme folat tidak secara langsung menyebabkan Trisomi 21, tetapi meningkatkan risiko nondisjunction melalui mekanisme epigenetic dan molekuler. Interaksi antara faktor genetik dan nutrisi menjadi aspek penting dalam pathogenesis Trisomi 21.

### 3. METODE KAJIAN LITERATUR

Penulisan artikel ini menggunakan metode kajian literatur naratif dengan mengacu pada 30 sumber utama yang relevan dengan topik Trisomi 21 dan mutasi genetik. Literatur dianalisis secara kritis untuk mengidentifikasi hubungan antara mutasi genetik, mekanisme nondisjunction, dan kejadian *Down syndrome*.

### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Hasil

**Tabel 1.** Hasil Kajian Literatur.

No	Penulis dan Tahun	Fokus Penelitian	Temuan Utama	Relevansi terhadap Trisomi 21
1	Antonarakis et al. (2020)	Tinjauan komprehensif tentang <i>Down syndrome</i>	Trisomi 21 disebabkan oleh salinan ekstra kromosom 21 akibat <i>nondisjunction</i> meiosis	Menjelaskan dasar genetik dan manifestasi klinis Trisomi 21
2	Hassold & Hunt (2001)	Mekanisme aneuploidi manusia	Sebagian besar kasus Trisomi 21 berasal dari kesalahan meiosis maternal	Menunjukkan hubungan usia ibu dan kegagalan segregasi kromosom
3	Hultén et al. (2008)	Asal-usul Trisomi 21	Gangguan pembelahan meiosis dapat terjadi sejak tahap awal perkembangan oosit	Mendukung teori predisposisi genetik pada oosit
4	Pal et al. (2021)	Polimorfisme gen <i>MCM9</i>	Variasi gen <i>MCM9</i> meningkatkan risiko rekombinasi abnormal dan <i>nondisjunction</i>	Membuktikan peran mutasi genetik maternal
5	Stewart et al. (1988)	Rekombinasi meiosis kromosom 21	Rekombinasi abnormal meningkatkan risiko trisomi	Menjelaskan hubungan <i>crossing over</i> dan <i>nondisjunction</i>
6	Lamb et al. (1996)	Konfigurasi kiasma kromosom 21	Titik rekombinasi dekat sentromer meningkatkan risiko kesalahan segregasi	Menunjukkan pentingnya pola rekombinasi
7	Nagaoka et al. (2012)	Mekanisme aneuploidi terkait usia	Penuaan oosit menyebabkan penurunan kualitas kohesi kromosom	Menjelaskan pengaruh usia maternal
8	Jessberger (2012)	Kohesi kromosom pada meiosis	Penurunan protein kohesi menyebabkan aneuploidi	Mendukung mekanisme biologis Trisomi 21
9	Jones & Lane (2013)	Penyebab molekuler aneuploidi	Kerusakan molekuler pada oosit memicu kesalahan meiosis	Menjelaskan faktor molekuler Trisomi 21
10	Sherman et al. (2007)	Epidemiologi <i>Down syndrome</i>	Risiko meningkat seiring bertambahnya usia ibu	Menunjukkan pola distribusi epidemiologis
11	Allen et al. (2009)	Usia ibu dan <i>nondisjunction</i>	Mayoritas kasus berasal dari meiosis I maternal	Mendukung teori kesalahan pembelahan meiosis
12	Bo (2024)	Kelainan kromosom pada <i>Down syndrome</i>	Trisomi 21 merupakan akibat mutasi kromosom numerik	Menjelaskan konsep mutasi kromosom
13	James (2024)	Mekanisme genetik Trisomi 21	Interaksi faktor genetik dan seluler memengaruhi perkembangan penyakit	Mendukung pendekatan multifaktorial
14	Patterson (2009)	Analisis genetik molekuler	Overekspresi gen kromosom 21 memicu gangguan perkembangan	Menjelaskan dampak biologis trisomi

No	Penulis dan Tahun	Fokus Penelitian	Temuan Utama	Relevansi terhadap Trisomi 21
15	Reeves et al. (2001)	Mekanisme aksi gen pada <i>Down syndrome</i>	Kelebihan dosis gen menyebabkan gangguan fisiologis	Mendukung teori <i>gene dosage imbalance</i>
16	Wiseman et al. (2015)	Hubungan Trisomi 21 dan Alzheimer	Gen <i>APP</i> berlebih meningkatkan risiko Alzheimer dini	Menunjukkan dampak neurologis trisomi
17	Gardiner (2010)	Efek dosis gen	Ekspresi gen berlebih memengaruhi perkembangan otak	Menjelaskan perubahan fenotip
18	Rachidi & Lopes (2007)	Mekanisme molekuler retardasi mental	Ketidakeimbangan genetik memengaruhi perkembangan saraf	Mendukung manifestasi intelektual
19	Korenberg et al. (1994)	Ketidakeimbangan kromosom	Variasi fenotip dipengaruhi area kromosom yang berlebih	Menjelaskan variasi klinis penderita
20	Delabar et al. (1993)	Pemetaan gen kromosom 21	Identifikasi gen terkait gejala <i>Down syndrome</i>	Mendukung studi genom Trisomi 21
21	Roizen & Patterson (2003)	Tinjauan klinis <i>Down syndrome</i>	Gangguan multisistem umum ditemukan pada penderita	Menjelaskan dampak klinis trisomi
22	Kazemi et al. (2016)	Tantangan dan perspektif <i>Down syndrome</i>	Kelainan genetik memengaruhi kualitas hidup penderita	Menunjukkan pentingnya deteksi dini
23	Morris & Alberman (2009)	Tren kelahiran <i>Down syndrome</i>	Diagnostik prenatal memengaruhi prevalensi kelahiran	Menjelaskan perkembangan skrining prenatal
24	Bianchi et al. (2014)	Teknologi deteksi prenatal	Sekuensing DNA lebih akurat mendeteksi aneuploidi	Mendukung pengembangan diagnosis dini
25	Sperling et al. (2023)	Pemantauan populasi Trisomi 21	Monitoring genetik penting dalam epidemiologi	Menjelaskan pendekatan surveilans populasi
26	Lejeune et al. (1959)	Penemuan Trisomi 21	Identifikasi kromosom ekstra sebagai penyebab <i>Down syndrome</i>	Dasar ilmiah penelitian Trisomi 21
27	Shin et al. (2009)	Prevalensi <i>Down syndrome</i>	Angka kejadian berbeda antarwilayah	Mendukung studi epidemiologi global
28	Chapman & Hesketh (2000)	Fenotip perilaku penderita	Gangguan kognitif dipengaruhi ekspresi gen trisomi	Menjelaskan dampak neuropsikologis
29	Oster-Granite & Parisi (2016)	Paradigma baru penelitian <i>Down syndrome</i>	Pendekatan molekuler diperlukan dalam terapi masa depan	Mendukung pengembangan terapi genetik
30	Pritchard et al. (2008)	Mekanisme molekuler fenotip Trisomi 21	Interaksi banyak gen menyebabkan variasi gejala	Menjelaskan kompleksitas biologis Trisomi 21

## Pembahasan

### *Hubungan Nondisjunction dengan Mutasi Genetik Berdasarkan Literatur*

Berdasarkan analisis tujuh jurnal yang dikaji, dapat disimpulkan bahwa nondisjunction kromosom 21 merupakan hasil interaksi antara faktor genetik dan faktor seluler. Studi oleh Hulten et al., dan artikel *Trisomy 21: studying nondisjunction and meiotic recombination* menunjukkan bahwa lebih dari setengah kasus nondisjunction maternal dikaitkan dengan pola rekombinasi abnormal. Mutasi dan variasi genetik yang memengaruhi pembentukan dan lokasi rekombinasi menyebabkan kromosom 21 kehilangan stabilitas selama meiosis. Kondisi ini

memperkuat pandangan bahwa Trisomi 21 tidak semata-mata akibat usia maternal, melainkan juga akibat kerentanan genetik yang bersifat individual.

**Peran Mutasi Genetik dalam Nondisjunction Kromosom 21**

Hasil kajian menunjukkan bahwa mutasi dan variasi genetik pada gen-gen pengatur meiosis berkontribusi signifikan terhadap kejadian nondisjunction. Studi dalam *Trisomy 21: Studying nondisjunction and meiotic recombination* menunjukkan bahwa absennya rekombinasi pada kromosom 21 meningkatkan risiko kegagalan segregasi.

**Tabel 1.** Faktor Genetik yang Berkontribusi terhadap *Nondisjunction* Trisomi 21.

Faktor Genetik	Dampak terhadap Meiosis
Mutasi gen rekombinasi	<i>Crossing-over</i> abnormal
Polimorfisme gen folat	Instabilitas kromosom
Gangguan metilasi DNA	Kesalahan segresi

**Tabel 2.** Spektrum Mekanisme Genetik dalam terjadinya Trisomi 21

Tahap Biologis	Mekanisme	Dampak
Oogenesis awal	Rekombinasi abnormal	Predisposisi nondisjunction
Oosit menua	Degradasi kohesin	Kesalahan segregasi
Metabolisme sel Pasca Fertilisasi	Gangguan folat Mosaicism	Instabilitas genom Variasi fenotipe

**Penuaan Oosit dan Interaksi Genetik**

Data literatur menunjukkan bahwa usia maternal berinteraksi dengan faktor genetik. Oosit yang menua mengalami ketidakstabilan spindle, serta gangguan regulasi ekspresi gen, penurunan kualitas protein kohesi kromosom, sehingga mutasi genetik yang sebelumnya bersifat laten dapat memicu *nondisjunction*. Skema hubungan penuaan oosit dan nondisjunction kromosom 21:(konseptual penuaan oosit → gangguan rekombinasi → Trisomi 21).

**Implikasi Biologis Terhadap Variabilitas Fenotipe**

Salah satu karakteristik utama Trisomi 21 adalah variasi fenotipe yang luas antar individu. Antonaraki et al., menjelaskan bahwa variasi ini tidak hanya disebabkan oleh dosis gen kromosom 21, tetapi juga oleh:

- a. Latar belakang genetik individu
- b. Tingkat mosaicism
- c. Interaksi epigenetic
- d. Faktor lingkungan prenatal.

Dengan kata lain, Trisomi 21 bukan kondisi genetic yang homogen. Pendekatan ini sejalan dengan temuan genetika populasi yang menunjukkan bahwa ekspresi fenotipe sangat dipengaruhi oleh konteks genetic global, bukan hanya oleh keberadaan kromosom.

### ***Implikasi Populasi dan Klinis***

Studi *Population monitoring of trisomy 21* (2023) menunjukkan bahwa meskipun usia maternal meningkatkan secara global, variasi angka kejadian Trisomi 21 antar populasi menunjukkan adanya peran faktor genetik yang kuat. Hal ini menegaskan pentingnya skrining genetik dan konseling berbasis risiko individu. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme genetic Trisomi 21 memiliki implikasi klinis yang signifikan. Berdasarkan literatur:

#### a. Konseling Genetik

Pendekatan berbasis usia maternal saja tidak lagi memadai. Informasi mengenai faktor genetic dan mekanisme molekuler dapat meningkatkan kualitas konseling reproduksi.

#### b. Skrining Prenatal

Pengetahuan tentang mekanisme nondisjunction dapat mendukung pengembangan biomarker risiko berbasis molekuler.

#### c. Pencegahan Berbasis Nutrisi

Temuan Pal, dkk., membuka peluang intervensi nutrisi berbasis metabolisme folat sebagai strategi pendukung stabilitas genom.

#### d. Arah Penelitian Masa Depan

Studi lanjutan diperlukan untuk mengintegrasikan data genetika, epigenetika, dan biologi sel dalam model risiko Trisomi 21 yang lebih komprehensif.

## **5. KESIMPULAN DAN SARAN**

Trisomi 21 merupakan hasil interaksi kompleks antara mutasi genetik, gangguan rekombinasi meiosis, penuaan oosit. Mutasi dan polimorfisme genetik berperan signifikan dalam meningkatkan risiko nondisjunction kromosom 21. Oleh karena itu, pendekatan pencegahan dan konseling genetik perlu mempertimbangkan faktor genetik selain usia maternal. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengidentifikasi biomarker genetik spesifik sebagai prediktor risiko Trisomi 21.

## **DAFTAR REFERENSI**

- Allen, E. G., Freeman, S. B., Druschel, C., Hobbs, C. A., O’Leary, L. A., Romitti, P. A., Royle, M. H., Torfs, C. P., & Sherman, S. L. (2009). Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction. *American Journal of Human Genetics*, 85(5), 628–633. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.007>
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>

- Bianchi, D. W., Parker, R. L., Wentworth, J., Madankumar, R., Saffer, C., Das, A. F., Craig, J. A., Chudova, D. I., Devers, P. L., Jones, K. W., & Oliver, K. (2014). DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine*, 370(9), 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311037>
- Bo, B. (2024). Down syndrome: The role of genetics and chromosomal abnormalities. *Journal of Genetic Disorders*, 15(4), 432–438. <https://doi.org/10.35248/2157-7412.24.15.432>
- Chapman, R. S., & Hesketh, L. J. (2000). Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(2), 84–95. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:2<84::AID-MRDD2>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:2<84::AID-MRDD2>3.0.CO;2-P)
- Delabar, J. M., Theophile, D., Rahmani, Z., Chettouh, Z., Blouin, J. L., Prieur, M., Noel, B., & Sinet, P. M. (1993). Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *European Journal of Human Genetics*, 1(2), 114–124.
- Gardiner, K. (2010). Gene-dosage effects in Down syndrome and trisomic mouse models. *Genome Biology*, 11(4), 244. <https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-4-244>
- Gardiner, K. J. (2015). Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: Current status and considerations. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 103–125. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S51476>
- Hassold, T., & Hunt, P. (2001). To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics*, 2(4), 280–291. <https://doi.org/10.1038/35066065>
- Hultén, M. A., Patel, S. D., Tankimanova, M., Westgren, M., Papadogiannakis, N., Jonsson, A., & Iwarsson, E. (2008). On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *Molecular Cytogenetics*, 1(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-1-21>
- James, W. (2024). Examining the genetic mechanisms behind trisomy 21 and its development. *Journal of Down Syndrome & Chromosome Abnormalities*, 10, 275–276. <https://doi.org/10.35248/2472-1115.24.10.275>
- Jessberger, R. (2012). Age-related aneuploidy through cohesion exhaustion. *EMBO Reports*, 13(6), 539–546. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.54>
- Jones, K. T., & Lane, S. I. R. (2013). Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs. *Development*, 140(18), 3719–3730. <https://doi.org/10.1242/dev.090589>
- Kazemi, M., Salehi, M., & Kheirollahi, M. (2016). Down syndrome: Current status, challenges and future perspectives. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 5(3), 125–133.
- Korenberg, J. R., Chen, X. N., Schipper, R., Sun, Z., Gonsky, R., Gerwehr, S., Carpenter, N., Daumer, C., Dignan, P., Distèche, C., Graham, J. M., Hugdins, L., McGillivray, B., Michelson, M., Pinter, J., Pueschel, S., Sack, G., Say, B., Schuffenhauer, S., & Unverferth, K. (1994). Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11), 4997–5001. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.4997>

- Lamb, N. E., Freeman, S. B., Savage-Austin, A., Pettay, D., Taft, L., Hersey, J., Gu, Y., Shen, J., Saker, D., May, K. M., Avramopoulos, D., Petersen, M. B., Hallberg, A., Mikkelsen, M., & Hassold, T. J. (1996). Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nature Genetics*, *14*(4), 400–405. <https://doi.org/10.1038/ng1296-400>
- Lejeune, J., Gautier, M., & Turpin, R. (1959). Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, *248*, 1721–1722.
- Lockrow, J., & Fortress, A. M. (2019). The effects of sex and trisomy on brain and behavior in Down syndrome. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*, 203. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00203>
- Morris, J. K., & Alberman, E. (2009). Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008. *BMJ*, *339*, b3794. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3794>
- Nagaoka, S. I., Hassold, T. J., & Hunt, P. A. (2012). Human aneuploidy: Mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nature Reviews Genetics*, *13*(7), 493–504. <https://doi.org/10.1038/nrg3245>
- Oster-Granite, M. L., & Parisi, M. A. (2016). Down syndrome: Changing paradigms in research and care. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *172*(2), 142–150. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31487>
- Pal, U., Halder, P., Ray, A., Sarkar, S., Datta, S., Ghosh, P., & Ghosh, S. (2021). The etiology of down syndrome: Maternal MCM9 polymorphisms increase risk of reduced recombination and nondisjunction of chromosome 21 during meiosis I within oocyte. *PLoS Genetics*, *17*(3), e1009462. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009462>
- Patterson, D. (2009). Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Human Genetics*, *126*(1), 195–214. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0696-8>
- Pritchard, M. A., Kola, I., & Hertzog, P. J. (2008). Molecular mechanisms of trisomy 21 phenotypes. *Gene*, *408*(1–2), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2007.10.025>
- Rachidi, M., & Lopes, C. (2007). Mental retardation in Down syndrome: From gene dosage imbalance to molecular and cellular mechanisms. *Neuroscience Research*, *59*(4), 349–369. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.08.009>
- Reeves, R. H., Baxter, L. L., & Richtsmeier, J. T. (2001). Too much of a good thing: Mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends in Genetics*, *17*(2), 83–88. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(00\)02193-9](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(00)02193-9)
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *The Lancet*, *361*(9365), 1281–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X)
- Sherman, S. L., Allen, E. G., Bean, L. H., & Freeman, S. B. (2007). Epidemiology of Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *13*(3), 221–227. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20157>
- Shin, M., Besser, L. M., Kucik, J. E., Lu, C., Siffel, C., Correa, A., & Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. (2009). Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*, *124*(6), 1565–1571. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0745>

- Sperling, K., Scherb, H., & Neitzel, H. (2023). Population monitoring of trisomy 21: Problems and approaches. *Molecular Cytogenetics*, 16(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13039-023-00637-1>
- Stewart, G. D., Hassold, T. J., Berg, A., Watkins, P., Tanzi, R., & Kurnit, D. M. (1988). Trisomy 21 (Down syndrome): Studying nondisjunction and meiotic recombination by using cytogenetic and molecular polymorphisms that span chromosome 21. *American Journal of Human Genetics*, 42(2), 227–236.
- Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L. J., Fisher, E. M. C., & Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 564–574. <https://doi.org/10.1038/nrn3983>