

LAPORAN KEMAJUAN
PROGRAM ACADEMIC LEADERSHIPS GRANT 1-1-6



JUDUL PENELITIAN
DIAGNOSA dan TATALAKSANA SINDROM DOWN SECARA KOMPREHENSIF

Tahun ke 1 dari rencana 4 tahun

TIM PENGUSUL :

Prof. Dr. Willyanti Soewondo,drg.,Sp.KGA(K)

Yunia Sribudiani, dr.,MSc.,PhD

Dr. Eriska Riyanti,drg.,Sp.KGA

Dr. Arlette Suzy Puspa Pertiwi,drg.,Sp.KGA

Dr. Inne Suherna Sasmita,drg.,Sp.KGA

Dr. Risti Saptarini Primarti,drg.,Sp.KGA

Dr. Erna K,drg.,Sp.Prost

Drg. Bremmy Laksono.,M.kes

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PADJADJARAN

Desember 2015

HALAMAN PENGESAHAN
PROGRAM ACADEMIC LEADERSHIP GRANT 1-1-6

Judul : Diagnosa dan Tatalaksana Sindrom Down Secara Komprehensif

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : Prof. Dr. Willyanti Soewondo,drg.,Sp.KGA(K)
NIDN : 0018125401
Jabatan Fungsional :
Program Studi :
Nomor HP : 0811 200 347
Alamat Surel (email) : Williyanti.suwondo@fkg.unpad.ac.id

Anggota (1)
Nama Lengkap : Yunia Sribudiani, MSc.,PhD
NIDN :
Perguruan Tinggi : Biokimia dan Biologi Molekuler

Anggota (2)
Nama Lengkap : Dr. Eriska Riyanti,drg.,Sp.KGA
NIDN : 0014036902
Perguruan Tinggi : Ilmu Kedokteran Gigi Anak

Anggota (3)
Nama Lengkap : Dr. Arlette Suzy Puspa Pertiwi,drg.,Sp.KGA
NIDN : 0001087303
Perguruan Tinggi : Ilmu Kedokteran Gigi Anak

Anggota (4)
Nama Lengkap : Dr. Inne Suherna Sasmita,drg.,Sp.KGA
NIDN : 0026056413
Perguruan Tinggi : Ilmu Kedokteran Gigi Anak

Anggota (5)
Nama Lengkap : Dr. Risti Saptarini Primarti,drg.,Sp.KGA
NIDN : 0010097001
Perguruan Tinggi : Ilmu Kedokteran Gigi Anak

Anggota (6)
Nama Lengkap : Dr. Erna K,drg.,Sp.Prost
NIDN : 0011055202
Perguruan Tinggi : Prostodonsia
Fakultas : Kedokteran Gigi

Anggota (7)
Nama Lengkap : Drg. Bremmy Laksono.,M.kes
NIDN :
Perguruan Tinggi : Biologi Molekuler

Tahun Pelaksana : Tahun ke 1 dari rencana 4 tahun
Biaya Keseluruhan : Rp. 250.000.000
Biaya Tahun Berjalan :

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Bandung, Desember 2015

Ketua Peneliti ALG,

Dr. Nina Djustiana drg.M.Kes
NIP. 19570906 199003 2 001

Prof.Dr. Willyanti Soewondo,drg.,Sp.KGA(K)
NIP. 19541218 198002 2 001

Menyetujui,
Direktur Riset dan Pengabdian Kepada Masyarakat,

Dr. Ayi Bahtiar.,M.Si
NIP. 19701029 199702 1 002

RINGKASAN

Sindrom Down atau Trisomi 21 merupakan suatu kelainan yang disebabkan oleh gangguan kromosom dengan manifestasi klinik yang bervariasi. Mayoritas memperlihatkan kariotipe tipe penuh (*Full Trisomy*). *Full trisomy* memperlihatkan adanya ekstra kromosom pada kromosom 21, 47 kromosom terdapat pada setiap sel. Sindrom Down tipe mosaik mempunyai jumlah kromosom normal (46) pada beberapa sel tertentu, sehingga memperlihatkan karakteristik fisik yang lebih ringan, keadaan mental yang lebih baik. Sindrom Down tipe penuh memperlihatkan tanda klinis yang lebih berat.

Kariotipe Sindrom Down tipe mosaik dan penuh mempunyai kecenderungan prognostik berbeda, dimana tipe penuh lebih banyak memperlihatkan komplikasi kelainan sistemik. Kelainan sistemik yang dapat terjadi seperti kelainan jantung bawaan, penyakit saluran cerna, penyakit darah, dan rentan terhadap terjadinya infeksi. Penderita Sindrom Down mengalami keterbatasan karena hambatan mental dan kelainan lainnya yang dialaminya. Untuk mengoptimalkan baik kemampuan dalam kognisi maupun aktifitas sehari-hari maka kepada penderita harus diberikan penanganan yang komprehensif yang diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita Sindrom Down. Penanganan komprehensif meliputi penegakan diagnosis, perawatan, pencegahan terjadinya Sindrom Down.

Penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan kromosom, pemeriksaan klinis dan lebih dalam lagi dengan pemeriksaan genetik. Pemeriksaan klinis meliputi pemeriksaan extra oral dan intra oral. Pemeriksaan extra oral meliputi pemeriksaan kesehatan umum dan komplikasi penyakit sistemik yang ada. Untuk hal ini diperlukan peneliti ahli ilmu kesehatan anak. Pemeriksaan intra oral meliputi pemeriksaan jaringan lunak seperti lidah, palatum, dan mukosa mulut serta saliva, sedangkan pemeriksaan jaringan keras meliputi pemeriksaan jumlah, bentuk, ukuran dan struktur gigi serta. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah pemeriksaan radiologi sefalometri dan panoramic.

Pencegahan terjadinya Sindrom Down dapat dilakukan dengan skrining prenatal, skrining preimplantasi, untuk keperluan ini diperlukan peneliti di bidang kebidanan dan penyakit kandungan. Sedangkan untuk meningkatkan kualitas hidup dilakukan dengan konseling pada ibu/orang tua dan pendidikan kesehatan termasuk home care oral health pada pengasuh/orang tua penderita, dan penderita Sindrom Down sendiri sesuai dengan kemampuan yang dimilikinya. Tujuan penelitian ini jangka pendek adalah dapat mendiagnosa tanda klinis berdasarkan tipenya (diperoleh skoring keparahan) sehingga perawatan menjadi lebih terarah dan tujuan jangka panjang adalah dapat menurunkan prevalensi Sindrom Down di kota Bandung dan menaikkan kualitas hidupnya terutama untuk tipe mosaik.

DAFTAR ISI

	Hal
Halaman Sampul	
Halaman Pengesahan	
Ringkasan	I
Daftar Isi	II
Daftar Gambar	III
Daftar Lampiran	IV
Bab 1 Pendahuluan	1
Bab 2 Tinjauan Pustaka	3
Bab 3 Tujuan Dan Manfaat Penelitian	9
Bab 4 Metode Penelitian	10
Bab 5 Hasil Yang Dicapai	12
Bab 6 Kesimpulan.....	14
Daftar Pustaka	15
Lampiran	

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar		Hal
Gambar 2.1	Penderita Sindrom Down	3
Gambar 2.2	Garis <i>Simian Crease</i> Pada Penderita Sindrom Down	4
Gambar 2.3	Sandal Gap	5
Gambar 2.4	Gambaran Kromosom Penderita Sindrom Down	7

DAFTAR LAMPIRAN

No. Lampiran		Hal
Lampiran 1	Jadwal Kegiatan Penelitian ALG	14

BAB 1

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Masalah

Sindrom Down atau Trisomi 21 merupakan suatu kelainan yang disebabkan oleh gangguan kromosom dengan manifestasi klinik yang bervariasi. Mayoritas memperlihatkan kariotipe tipe penuh (*Full Trisomy*). *Full trisomy* memperlihatkan adanya ekstra kromosom pada kromosom 21, 47 kromosom terdapat pada setiap sel. Sindrom Down tipe mosaik mempunyai jumlah kromosom normal (46) pada beberapa sel tertentu, sehingga memperlihatkan karakteristik fisik yang lebih ringan, keadaan mental yang lebih baik. Sindrom Down tipe penuh memperlihatkan tanda klinis yang lebih berat. Tanda-tanda klinis Sindrom Down yaitu berat badan lahir rendah, pendek, mikrocephali, kepala datar, wajah datar, *low set ear*, rambut halus lurus, mata memperlihatkan *up slanting of the eye*, tangan menunjukkan meta karpal dan *phalanges*, sindaktili, klinodaktili *simian crease* kaki memperlihatkan adanya celah (*sandal gap*) diantar jari pertama dan kedua.

Tanda oral yang paling umum adalah, *macroglosia fissured* dan *geographic tongue*, palatum tinggi dan hipotomia. Gigi memperlihatkan adanya beberapa gigi yang *missing*, terhambatnya erupsi gigi sulung juga terhambatnya *exfoliasi* gigi. Ukuran gigi lebih kecil beberapa kromosom atau *phalanges*. Hipotonia mengakibatkan lidah terjulur, mulut cenderung terbuka, dan *drooling*.

Kariotipe sindrom Down tipe mosaik dan penuh mempunyai kecenderungan prognostik berbeda. Penelitian menunjukkan bahwa tipe mosaik mempunyai prognostic yang lebih baik sehingga dapat dioptimalkan kemampuan kognisi maupun adaptasi sosialnya. Hal-hal diatas mendorong penulis melakukan penelitian mengenai bagaimana gambaran keseluruhan pasien

sindrom Down tipe penuh dan mosaik berdasarkan kelainan yang terjadi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidupnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Istilah sindrom Down diambil dari seorang dokter Inggris yang bernama Langdon Down, ia memberikan gambaran klinis dari penderita sindrom ini pada tahun 1866. Sindrom Down/Trisomi 21 ini mula – mula disebut *Mongolism*, tapi kemudian istilah *Mongolism* ini dikritik oleh banyak orang karena seolah–olah mengingatkan atau melibatkan suatu ras bangsa tertentu. Penulis–penulis Anglosaxon lebih sering memakai istilah “Down’s Syndrome”.

Insidensi sindrom Down cukup tinggi, yaitu kira–kira 1 dalam 1500 kelahiran hidup pada usia ibu dibawah 30 tahun dan meningkat menjadi 1 dalam 65 kelahiran untuk ibu–ibu yang berumur diatas 45 tahun. Insidens sindrom Down ini mempunyai kecendrungan meningkat dengan meningkatnya usia ibu.

Definisi sindrom Down adalah suatu sindrom yang dibentuk oleh adanya ekstra kromosom pada kromosom 21.



Gambar 2.1. Penderita Sindrom Down

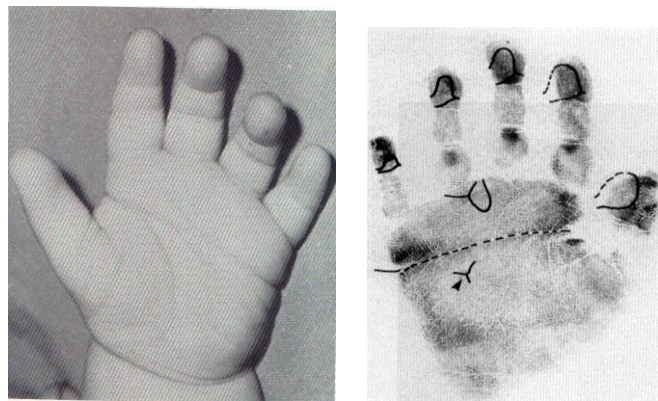
2.1. ETIOLOGI

Seperti telah diketahui manusia yang normal mempunyai 46 kromosom atau 23 pasang kromosom, yang terdiri dari 22 pasang autosom dan sepasang kromosom sex dalam tiap sel

pada tubuhnya. Tiap pasang autosom ditandai dengan nomor dari mulai nomor 1 sampai dengan 22. Menurut etiologinya sindrom Down ini dibagi menjadi tiga tipe;

2.1.1. Trisomi

Menurut Thompson and Thompson, Cohen (2001): bahwa kelainan kromosom yang sering terjadi pada sindrom Down adalah trisomi 21. Pada penderita sindrom Down tipe ini dalam tiap-tiap sel pada tubuhnya terdapat 47 kromosom dengan kelebihan pada kromosom 21, kelebihan kromosom ini dihasilkan dari suatu proses yang disebut “non-disjunction”.



Gambar2.2. Garis *Simian Crease* Pada Penderita Sindrom Down

- 1) Proses “non-disjunction” yang terjadi pada perkembangan ovum atau sperma (pada waktu proses meiosis)

Peristiwa “non – disjunction”. Pada proses meiosis ini terjadi, ketika kromosom tidak memisah menjadi dua, kadang – kadang salah satu gamet menerima 24 kromosom dan gamet lainnya menerima 22 kromosom. Dalam trisomi 21, kromosom yang bernomor 21 gagal untuk memisah, apabila sebuah gamet yang mengandung dua kromosom 21 bertemu dengan sebuah gamet normal yang mengandung satu kromosom 21, maka hasilnya adalah sebuah zigot yang bersifat trisomi untuk kromosom 21.

Gamet dengan hanya 22 kromosom bersifat letal dan mungkin mengalami abortus, tetapi gamet dengan 24 kromosom bisa menghasilkan individu, menghasilkan sebuah sel dengan 47 kromosom, anak yang dihasilkan menderita sindrom Down.

- 2) Prose “non – disjunction “. Yang terjadi segera setelah ovum dan sperma bersatu pada saat fertilisasi (pada waktu proses mitosis)

Peristiwa “non – disjunction“, pada proses mitosis ini terjadi bila pada waktu sel zigot membelah menjadi dua, kromosom 21 gagal untuk memisah. Jadi sel baru hasil pembelahan tersebut yang satu menerima tiga kromosom 21 (trisomi 21) dan yang satu sel lagi hanya menerima satu kromosom 21. sel yang hanya dengan satu kromosom 21 tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya, kemudian mati. Yang satu lagi dengan trisomi 21 akan terus bertambah dan semua sel dalam tubuhnya akan mempunyai tambahan kromosom 21, anak yang dihasilkan menderita Sindroma Down Suatu gambaran yang menarik dari “*non – disjunction.*“ Adalah terdapat hubungan yang sangat jelas terhadap umur ibu.

Hubungan meningkatnya kejadian “*non – disjunction.*“ Dengan meningkatnya umur ibu masih belum jelas, tetapi mungkin sebagai akibat pengaruh penentuan sel telur atau akibat fertilisasi yang terlambat pada ibu – ibu yang lebih tua.



Gambar 2.3. Sandal Gap

2.1.2. Translokasi

Translokasi yaitu terjadinya pertukaran segmen antara kromosom–kromosom non–homolog atau hilangnya sebagian segmen dari sebuah kromosom, sebagian segmen dari sebuah kromosom.

Pada penderita sindrom Down tipe translokasi ini jumlah kromosomnya normal yaitu 46 kromosom. Apabila kromosom–kromosom pada salah satu penderita sindroma Down ini diamati secara teliti, didapatkan bahwa walaupun jumlah sesungguhnya normal, kromosom–kromosomnya sendiri tidak normal. Yang biasa ditemukan adalah salah satu kromosom 21 menyatu pada kromosom lain, biasanya kromosom 15 (golongan D). Apabila diteliti dibawah mikroskop, kromosom 15 lebih besar dari biasanya. Hal ini terjadi karena adanya pertukaran antara sebagian besar lengan panjang kromosom 21 (golongan D (14 – 15)). Pertukaran material kromosom antara kromosom golongan D (14-15) dengan kromosom 21 (golongan G) disebut tipe D/G.

Selain tipe D/G, juga ditemukan translokasi antara kromosom 21 dengan kromosom golongan G lainnya disebut tipe G/G, tetapi hal tersebut sangat jarang terjadi.

2.1.3. Mosaik

Penderita sindroma Down tipe ini mempunyai dua macam populasi sel di dalam tubuhnya. Sebagian sel mengandung komplemen kromosom normal dengan hanya mempunyai dua kromosom 21, sedangkan yang lain mempunyai dua kromosom 21, sedangkan yang lain mempunyai tiga kromosom 21 (gabungan sel–sel dengan 46 kromosom dan 47 kromosom).

Jadi bentuk mosaik adalah suatu jenis dari kelainan antara sindrom Down dan keadaan normal. Apabila jumlah sel yang mengalami trisomi dalam populasi sel tubuhnya sedikit, tanda–tanda klinis yang ada seringkali sulit untuk menentukan, apakah seseorang

menderita sindrom Down atau bukan. Makin besar proporsi sel–sel dengan kromosom normal makin besar kemungkinan anak tampak normal.

Kemungkinan timbulnya mosaik ini karena terjadi “*non-disjunction*“. Setelah pembentukan zigot. Pada permulaan zigot mempunyai jumlah kromosom yang normal. Tetapi kadang–kadang selama awal perkembangan zigot pada waktu pembelahan sel yang kedua atau mungkin yang ketiga terjadi “*non – disjunction*”, sebagian hasilnya beberapa dari sel tersebut mempunyai jumlah kromosom normal yaitu 46 kromosom dan beberapa sel lagi trisomi 21 yaitu 47 kromosom. Sel–sel yang mempunyai jumlah kromosom normal yaitu 46 kromosom akan memproduksi sel secara terus menerus dengan 47 kromosom dan 46 kromosom sedangkan sel dengan hanya 45 kromosom menjadi letal. Mekanisme yang sebenarnya dari mosaik pada penderita sindrom Down ini masih belum jelas.



Gambar 2.4. Gambaran Kromosom Penderita Sindrom Down

BAB 3

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Tujuan dan manfaat pada penelitian ini :

Tujuan Ilmiah:

1. Mengetahui prevalensi dan profil Sindrom Down di Jawa Barat.
2. Menganalisis hubungan tipe Sindrom Down dengan manifestasi klinis.
3. Pemetaan genetik dan analisisnya terhadap komplikasi pada Sindrom Down.
4. Pengembangan metode skrining prenatal dan preimplantasi (bayi tabung) untuk Sindrom Down.
5. Pengembangan metode *Induced Pluripotent Stem Cell* (iPS) pada penderita Sindrom Down tipe Mosaik
6. Pengembangan metode konseling bagi orang tua penderita Sindrom Down.

Tujuan Praktis:

1. Penerapan informasi dan hubungan tipe Sindrom Down dengan manifestasi klinis sehingga diperoleh skoring berdasarkan keparahansindrom Down
2. Pengembangan skrining prenatal dan preimplantasi untuk Sindrom Down.
3. Pengembangan konseling ibu dan anak.
4. Penurunan prevalensi Sindrom Down di Jawa Barat.
5. Peningkatan kualitas hidup penderita Sindrom Down tipe mosaik melalui metode iPS.

Goal:

1. Menurunkan prevalensi Sindrom Down di Jabar.
2. Meningkatkan kualitas hidup penderita Sindrom Down.

BAB 4

METODE PENELITIAN

Fokus untuk Tahun 1

3.1 Subjek Penelitian

Populasi target adalah seluruh penderita sindrom down di Jawa Barat. Populasi terjangkau adalah seluruh penderita down sindrom yang ada di Bandung.

Kriteria Inklusi

Penderita yang sudah di diagnosis down sindrom dan menyetujui untuk mengikuti penelitian.

Kriteria Eksklusi

Penderita sindrom down yang tidak berdomisili di Jawa Barat.

3.2 Disain penelitian

Disain penelitian adalah *clinical Epidemiologic* dengan studi kohort untuk pemeriksaan kelainan anomali yang ada dengan tipe sindrom down. Pemeriksaan cross sectional untuk melihat status kesehatan subjek.

Untuk menentukan prevalensi sindrom down, dilakukan perhitungan persentase sindrom down di Jawa Barat per jumlah keseluruhan anak pada periode tahun 2015.

3.3 Lokasi penelitian

Pemeriksaan kromosom dilakukan di laboratorium biologi molekuler/genetik di gedung Rumah Sakit Pendidikan Fakultas Kedokteran Unpad.

Pemeriksaan ekstra & intra oral serta pengukuran antropometrik dilakukan di Rumah Sakit Gigi dan Mulut FKG UNPAD.

Protokol pada tahun pertama :

Epidemiologi dan Diagnosis: Prevalensi di Bandung/Jawa Barat

1. Pengembangan metode pemeriksaan Sindrom Down (karyotyping dan FISH, Genetik) untuk skrining bayi baru lahir, anak dan dewasa.
2. Skrining penderita Sindrom Down usia anak di Bandung.
 - Tipe Sindrom Down
 - Profil tumbuh kembang
 - Profil kesehatan umum
 - Profil kesehatan gigi dan mulut
 - Status gizi
3. Konseling orang tua dan penderita Sindrom Down.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada anak Sindrom Down dengan usia 0-16 tahun pada Bulan Oktober 2015.

Hasil penelitian meliputi profil dari anak-anak Sindrom Down yang meliputi :

1. Tipe Sindrom Down
2. Microdonsia / Gigi Konus
3. Makroglosia
4. Simian Crease
5. Geografik Tongue
6. Karies
7. Agenesi

1. Tipe Sindrom Down

Pada pemeriksaan sebanyak 40 anak Sindrom Down didapatkan hasil tipe Sindrom Down sbb :

No	Tipe Sindrom Down	Full	Mosaik	Translokasi	Jumlah
1	Perhitungan	38 (95%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	40 (100%)

2. Mikrodonsia/ Gigi Konus

Bentuk Gigi Konus banyak terdapat pada gigi Insisiv 2 baik gigi sulung maupun permanen pada rahang atas dan rahang bawah. Gigi Konus terdapat pada 29 anak dari 74 anak (29.72%)

3. Makroglosi

Bentuk lidah besar (Makroglosi) terdapat pada 23 anak (31.08%) Makroglosi di sini adalah Makroglosi yang disebabkan oleh Hipotemia bukannya true Makroglosi.

4. Simian Crease / Garis Simian

Garis Simian pada telapak tangan anak-anak Sindrom Down terdapat pada 10 anak (13.51%)

5. Geografik Tongue

Geografik Tongue (fissure tongue) terdapat pada 19 anak (25.67%)

6. Karies dan OH Buruk

Karies rampant terdapat pada 40 anak (54.05 %)

7. Agenesi

Agenesis terdapat pada 15 anak (20.27)

BAB 6

KESIMPULAN

Simpulan penelitian tahun pertama :

1. Tipe Sindrom Down yang terbanyak adalah tipe penuh (Full Trisomi) 95%
2. Karies terjadi pada 50% populasi
3. Agenesi terjadi pada 20.27%

SARAN

1. Hasil penelitian pertama merupakan dasar untuk mengelaborasi hubungan dari tipe Sindrom Down dengan kelainan gigi serta kejadian karies. oleh karena itu diperlukan kembali jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat hubungan tersebut sehingga bias dilakukan program pencegahan dan perawatan terhadap kerusakan yang lebih parah.
2. Perlu dilakukan konseling genetik

DAFTAR PUSTAKA

1. Ashwill JW, Droske SC. 1998. *Nursing care of children: Principles and practice*. Vol-1. USA: W.B Saunders Co.
2. Asha KR, Vinay Kumar K, Subhash LP. Analysis of anthropometric indices in down syndrome children. Open Access Scientific Report. 2012 : 1 (11); 2-6
3. Behrman RE, Kliegman R, Arvin AM. 1999. Nelson Textbook of Pediatrics. Terjemahan: Wahab S. Ilmu Kesehatan Anak Nelson. Jakarta: EGC.
4. Handoko IS. 2004. Sindrom Down. Tersedia pada <http://www.klinikku.com>.
Jones KL: *Smith recognizable pattern of human malformation*, 5th ed. WB Saunders; 2004: 695–7.
5. Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, Correa A. Congenital anomaly multistate prevalence and Survival collaborative. Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. Pediatrics. 2013; 131: e27-e36.
6. Laskaris george : *Color atlas of oral disease in children and Adolescents*. New York; 2000: 158.
7. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr Melve K, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Mullaney C, O'Mahony M, Queisser-Wahrendorf A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Salvador J, Tucker D, Wellesley D, Yevtushok L, Dolk H. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. Eur. J. Hum. Genet. 2013; 21: 27-3
8. Limbrock G, Fischer – Brandies H, Avalor C, Castillo Morales. 1991. Orofacial therapy treatment of 67 children with Down Syndrome. *Dev med chilled*, New York; 33:196–303.

9. McDonald RE, Avery DR. 2011. *Dentistry for the child and adolescent*. Edisi-6. ST Louis: Mosby year books Inc; 216-21,247-51.
10. Nowak, Arthur J. 1976. *Dentistry for the Handicapped patient*. Saint Louis: The C.V Mosby; 46-8, 302-14.
11. Picher S. 1998. Elizabeth: Dental Care For the parent with Down Syndrome. *Down Syndrome research and practice*; 5(3): 111-6.
12. Sellikowits. 1997. *Down Syndrome: The facts*, 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.
13. Sforza C, Dolci C, Rosati R, de Menezes M, Pitoni L, Farrano VF et al. Facial soft tissue volumes in adult northern sudanese individuals with down syndrome. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*. 2014 : 119(3) : 201-213.
14. Sindoor S Desai. 1997. Down Syndrome A Review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and endodonties*; 84(3): 279-85.
15. Sjarief Willyanti, Owen Roosye. 2002. Down Syndrome Persprective pediatric dentistry. *Journal of the Indonesia Dental Associative*. 150-4.
16. Smith and Wilson : *The Child with Sindrom Down*. W B Saunders company; 20-5.
17. Thompson and Thompson: *Genetic in Medicine*, 3rd ed. W B Saunders Company 2001; 157-9.
18. Valdez L. 2000. Down syndrome. *Dental Hygiene Program Spring*.
19. Welburry Richard R. 2001. *Pediatric dentistry*. 2nd ed. Oxford University; 294,394-5.
20. Zhu J.L., Hasle H., Correa A., Schendel D., Friedman J.M., Olsen J., Rasmussen S.A. Survival among people with Down syndrome: a nationwide population-based study in Denmark. *Genet. Med*. 2013; 15: 64-69.

LAMPIRAN

Lampiran 1

JADWAL KEGIATAN PENELITIAN ALG

Bulan	Kegiatan
September 2015	1. Pembuatan surat ijin penelitian di Lab. Cytogenetic FK Unpad
	2. Permohonan surat ijin kepada Dekan FKG Unpad untuk peminjaman Ruangan sehubungan dengan pengumpulan responden Sindrom Down
	3. Pembuatan surat ijin untuk Persatuan Orang Tua Anak Sindrom Down (POTATS)
	4. Pengurusan Ethical Clearanse
10 Oktober 2015	Pengumpulan responden sebanyak 40 orang di RSGM FKG Unpad dengan acara Sosialisasi tentang penelitian yang meliputi penjelasan tentang konsep kelainan bawaan dan teknis penelitian
Oktober, November, Desember 2015	Melakukan pemeriksaan kromosom secara bergilir dan penyusunan tabulasi (menunggu hasil kromosom lengkap)

