

TRISOMI 21 (*DOWN SYNDROME*)

Oleh : Dyah Mustika Nugraheni

PENDAHULUAN

Down syndrome (DS) merupakan kelainan kromosom yang dihubungkan dengan disabilitas intelektual dan ditandai dengan berbagai manifestasi klinis. *Down syndrome* terjadi pada sekitar 1 dari 800 kelahiran di seluruh dunia. Penyebab DS yang telah diketahui adalah adanya salinan kromosom 21 (trisomi 21). Kromosom 21 mengandung 200 hingga 300 gen yang mempengaruhi karakteristik fenotip DS. Trisomi 21 dapat terjadi karena proses nondisjunction yang menghasilkan 47 kromosom atau translokasi kromosom 21 ke kromosom lain. Variasi lain dari DS adalah *mosaic trisomy 21* dan *partial trisomy 21* yang biasanya memiliki kelainan klinis yang lebih ringan.^{1,2}

Pemeriksaan fisik pada DS dapat ditemukan karakteristik seperti *upslanted palpebral fissures*, *flat nasal bridge*, *nuchal folds*, *single palmar flexion crease*, *clinodactyly of the fifth finger*, dan hipotonia. Berbagai kelainan klinis juga dapat ditemukan pada penderita DS yang mempengaruhi kesehatan, perkembangan dan fungsi tubuh. Beberapa kondisi mengharuskan adanya intervensi segera setelah lahir. Beberapa kelainan yang dapat terjadi adalah *congenital heart disease*, hipertensi pulmonal, kerentanan terhadap infeksi, kelainan pendengaran, kelainan hematologi, *sleep disorder*, kelainan tiroid, disfagia, *neurodevelopmental disorders*, demensia, autisme, *celiac disease*, anomali gastrointestinal, *juvenile idiopathic arthritis*, dan gangguan penglihatan.^{1,3}

Non-invasive prenatal test (NIPT) telah ditemukan sejak tahun 1988 sebagai pemeriksaan skrining untuk mendeteksi adanya aneuploidi seperti *Patau syndrome*, *Edward syndrome*, dan *Down syndrome*. Pemeriksaan tersebut menggunakan plasma maternal untuk mendapatkan *cell-free fetal DNA* (cffDNA) yang kemudian dilakukan *sequencing*. Pemeriksaan ini dapat menjadi alternatif pemeriksaan invasif seperti amniosentesis karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Spesifisitas pemeriksaan cffDNA untuk DS mencapai 99,7%.^{1,4,5} Pemeriksaan NIPT masih menghadapi berbagai tantangan terkait sosiokultural masing-masing daerah atau negara. Pemeriksaan tersebut diharapkan dapat meningkatkan *awareness* dan memberikan masukan terhadap keputusan keluarga.^{4,5} Pengetahuan keluarga terhadap kondisi klinis bayi/calon bayi sangat bermanfaat untuk

menyiapkan langkah selanjutnya karena DS sangat berkaitan dengan diabilitas intelektual dan berbagai komorbiditas yang menyertai.⁶

TRISOMI 21 (*DOWN SYNDROME*)

Trisomi 21 atau *Down syndrome* adalah kelainan kromosom autosomal yang disebabkan oleh salinan ekstra kromosom 21. *Down syndrome* adalah merupakan kelainan kromosom yang tersering. Karakteristik yang mirip dengan DS pertama kali dideskripsikan di West Thessaly, Yunani, sekitar 5000 BC. Kondisi klinis DS kemudian pertama kali dideskripsikan oleh Down pada tahun 1866.⁷

Sekitar 95% DS merupakan trisomy 21 karena *nondisjunction*, 3-4% karena translokasi, dan sisanya karena *mosaicism*, yaitu seorang individu yang memiliki campuran kromosom yang normal dan kromosom yang berlebih. *Partial* atau *segmental trisomy 21* juga dapat ditemukan pada DS.^{2,7}

Patogenesis *Down syndrome*

Sebagian besar kasus DS tidak diturunkan, namun merupakan kesalahan dalam proses pembelahan sel selama perkembangan oosit, spermatosit, atau embrio. Trisomi 21 dihasilkan dari kegagalan segregasi kromosom selama meiosis (*meiotic nondisjunction*) sehingga menghasilkan gamet dengan ekstra kromosom 21. Proses tersebut sebagian besar terjadi dari *maternal origin* saat meiosis I perkembangan oosit. Proses genetik lain yang dapat menimbulkan DS adalah *Robertsonian translocation* antara kromosom 21 dengan kromosom akrosentrik lainnya yaitu kromosom 14 maupun dengan kromosom 21 itu sendiri. Orangtua dengan translokasi ini memiliki kemungkinan menurunkan DS kepada keturunannya.^{8,9}

Tipe lain dari DS adalah *mosaicism*. Hal tersebut terjadi karena individu memiliki campuran kromosom yang trisomi dan kromosom yang normal. Mosaicism kromosom 21 pertama kali ditemukan pada tahun 1961 dan dapat terjadi melalui 2 cara. Cara pertama yaitu setelah pembuahan, zigot yang normal dengan 46 kromosom mengalami kesalahan dalam proses mitosis, sehingga menghasilkan fraksi sel dengan trisomy 21. Cara kedua adalah dari embrio dengan DS mengalami kesalahan dalam proses mitosis sehingga beberapa sel menghasilkan kariotip yang normal.⁸

Manifestasi klinis DS meliputi beberapa kelainan dismorfik dan keterlambatan perkembangan psikomotor. Tanda-tanda yang didapatkan pada neonatus meliputi *small ears*, *brachycephaly*, *flat face*, lipatan epikantus, *flat nasal bridge*, makroglosia, leher pendek dengan

nuchal folds, broad hands, palmar crease yang disebut *Simian fold, sandal gap*, hipotonia dan hiperfleksibilitas. Defek jantung kongenital, kelainan pendengaran dan penglihatan dapat segera diperiksa setelah bayi lahir. Kelainan jantung dapat menyertai sekitar 44-58% pasien DS. Manifestasi klinis lain yang dapat ditemukan adalah sleep disorders, gangguan pernafasan, kelainan gastrointestinal kongenital, kelainan sistem endokrin, kelainan traktus urinarius, kelainan kulit, dan kelainan muskuloskeletal. Penderita DS juga memiliki risiko lebih tinggi mengalami kelainan dan keganasan hematologi.^{8,9}

Pasien dengan DS juga dapat mengalami gangguan neurokognitif dan *neurobehavior* yang muncul pada periode perkembangan tertentu. Sebagai contoh adalah defisit verbal terjadi pada usia sekolah, dan defisit dalam focus perhatian terjadi pada usia anak-anak dan semakin meningkat seiring dengan berkembangnya usia. Risiko terjadinya *Alzheimer's disease* (AD) juga meningkat pada dekade kelima dan demensia terjadi pada usia 60 tahun. Risiko ini berkaitan dengan adanya 3 salinan gen *amyloid precursor protein* (APP), sebuah gen penyebab dari AD familial yang berada di kromosom 21.⁸

Suatu hipotesis tentang *gene-dosage imbalance*, yang menyebutkan bahwa tingkat ekspresi dari *triplicated gene* sebesar 1,5 kali dibandingkan dengan sel euploid, mungkin dapat menjelaskan perbedaan fenotip pada DS. Hipotesis tersebut secara parsial dapat menjelaskan bahwa pada DS tipe *mosaicism* terdapat variasi fenotip dari yang mendekati trisomi 21 primer hingga yang mendekati kromosom normal. Meskipun begitu, hubungan yang jelas antara persentase sel trisomi dengan derajat manifestasi klinis belum semuanya terobservasi pada DS *mosaicism*. Spesifik gen atau subset gen mungkin menjadi penentu suatu fenotip tertentu.^{8,9}

Hipotesis lain adalah tentang *critical region* yang menyebutkan bahwa dari analisis fenotip pada *partial trisomy* 21 didapatkan hanya satu atau beberapa kromosom, disebut sebagai *Down syndrome critical region* (DSCR) yang bertanggungjawab atas sebagian besar fenotip DS. Region tersebut berada pada 3.8-6.5 Mb kromosom 21q21.22. *Critical region* tersebut berkaitan dengan manifestasi klinis seperti abnormalitas kraniofasial, kelainan jantung kongenital, *clinodactyly* jari kelima, dan disabilitas intelektual.⁹

Trisomi 21 juga mempengaruhi keseluruhan transkripsi, baik secara langsung oleh gen pada kromosom 21 maupun secara tidak langsung dari produk tambahan yang dihasilkan. Sebagai contoh adalah setidaknya terdapat 3 gen pada kromosom 21 yang mengatur transkripsi, yaitu ADARB1 (terlibat dalam *adenosine-inosine RNA editing*), U2AF1 (suatu *constitutive splicing factors*), dan DYRK1A yang merupakan kinase yang memfosforilasi *splicing factors*.

Perubahan transkripsi ADARB1 tidak akan merubah keseluruhan proses transkripsi sel iPSC-derived neuronal pada trisomi 21, namun didapatkan perubahan *trisomy 21-dependent splicing*.¹⁰

Faktor Risiko *Down syndrome*

Beberapa faktor risiko terjadinya trisomy 21 telah diketahui diantaranya adalah usia ibu, recombination errors, instabilitas genetik ibu, metabolisme asam folat ibu, berat badan ibu saat kehamilan, penggunaan pil kontrasepsi, merokok, paparan radiasi, dan kondisi sosioekonomi. Faktor risiko utama pada DS adalah usia ibu saat terjadi konsepsi. Usia maternal di atas 35 tahun terjadi peningkatan risiko terhadap kejadian DS. Risiko terjadinya kesalahan tidak hanya berkaitan dengan DS, namun sebagian besar aneuploidi yang terjadi saat oogenesis juga meningkat.^{8,10}

Hubungan antara usia ibu dan terjadinya DS telah dipostulasi dengan beberapa mekanisme utama, yaitu :⁸

- Proses yang terjadi pada ovarium fetus ketika oosit memasuki fase meiosis I seperti *recombination errors*
- Proses yang terjadi akibat *long dictyate arrest*, seperti akumulasi kerusakan DNA atau degradasi protein kohesin yang dibutuhkan untuk proses separasi yang sesuai dari kromosom homolog maupun *sister chromatids* selama meiosis
- Proses yang terjadi saat atau di sekitar waktu pembelahan sel secara meiosis, seperti variasi hormonal karena perubahan usia, atau penurunan kemampuan *the cell cycle checkpoint* untuk mendeteksi masalah yang berkaitan dengan usia
- Kombinasi proses “hits” yang terjadi saat berbagai fase meiosis seperti *recombination errors* pada oogenesis fetus yang akan menyebabkan kromosom lebih rentan terhadap *nondisjoin* yang mengikuti “second hits” yang terjadi beberapa tahun kemudian pada ovarium yang telah menua

Hipotesis lainnya adalah bahwa oosit maternal yang memiliki trisomi 21 akan dikeluarkan di akhir periode reproduksi dibandingkan dengan oosit euploid, sehingga menyiratkan bahwa peningkatan usia juga berhubungan dengan oosit aneuploid. Meskipun begitu, data terkait hipotesis tersebut masih belum komprehensif. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan yang sangat kompleks mempengaruhi proses *nondisjunction* pada DS

dan hipotesis “multi-hits” menjelaskan bahwa kesalahan dapat terjadi pada berbagai fase oogenesis.^{8,10}

Asupan folat berperan penting sebagai donor dan akseptor satu unit karbon dalam proses pembentukan precursor asam nukleat, asam amino, dan *S-adenosylmethionine* (SAM), suatu agen metilasi intraseluler utama. Asupan asam folat setelah melewati proses absorpsi akan mengalami metilasi dan membentuk *5-methyltetrahydrofolate* (5-MTHF) di hepar. Bentuk tersebut merupakan bentuk asam folat utama yang bersirkulasi dan digunakan oleh sel. Polimorfisme fungsional dari gen yang mengatur metabolisme asam folat akan menyebabkan gangguan proses metilasi pada region peri-sentrometrik kromosom 21, sehingga meningkatkan risiko terjadinya *nondisjunction* pada proses meiosis.⁸

Faktor risiko DS yang berhubungan dengan usia paternal masih diperdebatkan. Beberapa peneliti tidak dapat membuktikan hubungan antara usia paternal dengan peningkatan risiko DS, namun terdapat sedikit peningkatan risiko DS pada usia paternal di atas 40 tahun.⁸

Systemic Lupus Erythematosus dan Down Syndrome

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) merupakan penyakit autoimun yang memiliki berbagai variasi klinis. Dengan perkembangan ilmu obstetrik dan reumatologi, saat ini kehamilan merupakan hal yang memungkinkan bagi penderita SLE. Meskipun begitu, masih banyak risiko yang dapat dialami seperti abortus, *neonatal death*, dan preeklampsia. Kelainan klinis pada keturunan dari ibu yang memiliki SLE dipengaruhi oleh fenotip autoantibodi yang ada dan terapi imunosupresan yang diberikan.¹¹

Salah satu terapi yang diberikan untuk mengontrol SLE adalah hidroksiklorokuin. Laporan kasus terdahulu menyebutkan bahwa terdapat kelainan seperti *patent ductus arteriosus* (PDA), *atrial septal defect* (ASD), *Down syndrome*, dan delesi lengan pendek kromosom 6 pada janin yang terpapar hidroksiklorokuin. Meskipun begitu, risiko tersebut belum dapat dibuktikan pada populasi umum. Penggunaan anti TNF- α juga didapatkan mengalami kelainan malformasi dan 2 kasus yang mengalami *Down syndrome*, namun angka pasti untuk data tersebut belum dapat ditentukan.^{12,13}

Kadar hCG pada serum maternal didapatkan meningkat sehingga dapat menimbulkan hasil positif palsu pada skrining prenatal *Down syndrome*. Lupus anticoagulant dapat menimbulkan vasculitis plasenta, sehingga dapat menurunkan perfusi sirkulasi intervili dan menimbulkan hipoksia lokal. Penurunan oksigenasi menstimulasi sitotrofoblas untuk

meningkatkan produksi hCG. Kerusakan ginjal pada SLE juga dapat menurunkan laju ekskresi hCG, sehingga terjadi peningkatan kadar serum hCG.¹⁴

Kadar AFP yang biasanya digunakan untuk menilai risiko terjadinya defek pembentukan tuba neuralis dan *Down syndrome* juga ditemukan meningkat pada penderita SLE. Peningkatan tersebut berhubungan dengan dosis prednisone yang diberikan, antibody anti cardiolipin, dan kelahiran preterm. Oleh karena itu, evaluasi terhadap peningkatan kadar AFP pada serum maternal perlu dinilai dengan hati-hati.¹⁵

Atrial septal defect sekundum pada Down syndrome

Sekitar 50% dari DS mengalami kelainan jantung kongenital. Komplikasi yang dapat ditimbulkan dapat mempengaruhi survival penderita DS, namun dengan pendekatan tatalaksana yang dini dapat memperbaiki prognosis penyakit. Kelainan jantung pada DS dapat dideteksi melalui echocardiografi. Jenis kelainan tersebut dapat terbagi menjadi 4 kelompok, yaitu :¹⁶

- *Complex defect (atrioventricular septal defect), aortic arch abnormality, tetralogy of Fallot, transposition of the great arteries, dan single ventricle heart*
- Defek katup, seperti defek katup aorta, mitral, tricuspid, dan pulmonal
- Defek *shunt*, seperti *ventricular septal defect (VSD)*, *atrial septal defect (ASD)*, dan *patent ductus arteriosus (PDA)*
- Kelainan lain

Atrial septal defect (ASD) merupakan jenis kelainan kongenital jantung tersering ketiga pada DS. Defek pada ostium secundum memiliki frekuensi yang lebih sering (95%) dibandingkan dengan bentuk lain yaitu sinus venosus. *Molecular mapping* memaparkan adanya *critical region* yang bertanggungjawab terhadap fenotip kelainan jantung kongenital pada DS. Daerah tersebut dipersempit pada D21S3 hingga PKFL, yang mengandung 39 gen dan 25 *predicted genes*. Salah satu gen tersebut adalah DSCAM, yang dikenal sebagai mediator untuk adhesi sel ke sel, penting untuk perkembangan bantalan endokardium. Overekspresi dari DSCAM akan menyebabkan gangguan pada proses transformasi normal epitel-mesenkim dan atau proliferasi dan migrasi sel mesenkim, sehingga menimbulkan berbagai kelainan jantung.^{17,18}

Trombositosis pada *Down syndrome*

Trombositosis didefinisikan dengan jumlah trombosit lebih dari 400.000/mm³. Trombositosis pada DS merupakan kasus yang jarang terjadi, namun pada beberapa kasus dapat ditemukan pada anak dengan usia yang lebih besar. Penelitian oleh Kivivuori *et al* memaparkan bahwa trombositopenia pada DS terjadi pada minggu-minggu pertama kehidupan, selanjutnya berubah menjadi trombositosis. Penelitian oleh Martinez-Macias *et al* juga menyebutkan bahwa terdapat sekitar 2% sampel pasien DS yang mengalami trombositosis, namun tidak lazim secara statistik.^{19–22}

Neonatal hepatitis dan *Down syndrome*

Selain kelainan jantung kongenital, masalah klinis yang sering ditemukan pada DS adalah masalah pada sistem gastrointestinal. Kolestasis yang terjadi pada DS dapat diakibatkan karena adanya asam empedu yang bersirkulasi dengan ukuran yang lebih kecil, proses sintesis yang lebih rendah, penurunan resirkulasi asam empedu, dan fungsi sistem kanalikuli bilier yang masih imatur. Penelitian oleh Kotb *et al* memaparkan bahwa dari 55 pasien DS yang diikuti didapatkan 63,3% mengalami neonatal hepatitis.²³

Penyebab dari neonatal hepatitis tersebut masih belum diketahui secara pasti. Tidak ada gen utama yang mengatur tentang uptake, sintesis, dan sekresi asam empedu pada kromosom 21, namun mungkin masih terdapat kontribusi terhadap kolestasis karena ekspresi gen yang terganggu pada trisomi 21. Ruchelli *et al* pada tahun 1991 menyebutkan bahwa *gene-dose effect* pada *superoxide dismutase* (SOD-1) mungkin dapat menjelaskan terjadinya kelainan hepar pada DS karena terjadi peningkatan stress oksidatif pada hepatosit. Pada pemeriksaan biopsi hepar juga dapat ditemukan fibrosis.^{23,24}

Infeksi *Cytomegalovirus* dan *Down syndrome*

Penderita DS mengalami kerentanan terhadap infeksi selama masa hidupnya, termasuk infeksi *cytomegalovirus* (CMV). Jumlah sel T menurun pada semua kelompok usia pasien DS. Meskipun begitu, jumlah sel efektor pada infeksi CMV dan varicella zoster ditemukan peningkatan. Hal tersebut masih belum dapat diketahui secara pasti apakah peningkatan tersebut merupakan suatu bentuk kontrol infeksi yang baik atau hasil dari disregulasi sel T yang menyebabkan hiperaktivitas interferon yang terjadi pada DS.^{25–27}

Infeksi CMV dapat menyebabkan hilangnya pendengaran, yang dapat bersifat *delayed* dan progresif, namun dapat pula asimtomatik. Infeksi ini dapat mengenai bayi yang lahir dari

ibu yang seropositif maupun seronegatif. Infeksi yang bersifat kongenital dapat terjadi apabila bayi mendapatkan infeksi primer dari ibu yang seropositif maupun non-primer oleh ibu yang mengalami reinfeksi selama kehamilan. Penegakan diagnosis infeksi CMV kongenital paling ideal dilakukan dalam waktu 3 minggu pertama setelah bayi lahir. Sistem imun bayi belum terbentuk secara sempurna hingga usia sekitar 6 bulan, sehingga bayi belum dapat merespon patogen secara sempurna. Meskipun begitu, antibodi maternal dapat masuk melalui plasenta dan air susu ibu untuk membentuk imunitas bayi.²⁸⁻³⁰

Bayi yang terinfeksi CMV pada awal kelahiran dapat memiliki gejala dan tanda yang bervariasi. Tanda yang dapat muncul pada bayi aterm diantaranya adalah hepatomegali, peningkatan enzim hepar, dan inflamasi jaringan paru.³⁰ Kecenderungan infeksi CMV kongenital juga perlu diinvestigasi apabila terdapat kelainan genetik. Studi kasus terdahulu memaparkan seorang bayi dengan trisomi 21 yang disertai dengan hiperbilirubinemia dan splenomegali. Pemeriksaan skrining pendengaran dan penglihatan didapatkan hasil yang normal. Apabila tidak dikenali pada masa awal setelah lahir, maka bayi dapat lebih berisiko mengalami keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan meskipun pada bayi yang asimtomatik. Oleh karena itu, skrining universal infeksi CMV sangat diperlukan.³¹

KESIMPULAN

Trisomi 21 (*Down syndrome*) merupakan kelainan kromosom autosomal tersering yang disebabkan oleh keberadaan salinan ekstra kromosom 21, yang berdampak pada disabilitas intelektual, gambaran fisik dismorfik khas, serta berbagai komorbiditas medis. Mayoritas kasus terjadi akibat *meiotic nondisjunction* saat pembentukan sel telur, sementara sebagian kecil lainnya disebabkan oleh translokasi, *mosaicism*, atau *partial trisomy*. Faktor risiko utamanya adalah usia ibu di atas 35 tahun saat konsepsi, gangguan metabolisme asam folat, serta pengaruh penyakit autoimun ibu seperti SLE yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan skrining prenatal.

Manifestasi klinis *Down syndrome* dipengaruhi oleh ketidakseimbangan dosis gen (*gene-dosage imbalance*) serta overekspresi gen spesifik pada kromosom 21, yang memicu komplikasi sistemik seperti penyakit jantung bawaan (*atrial septal defect*), kelainan gastrointestinal dan hepar (*neonatal hepatitis*), hingga variasi hematologi. Disfungsi sistem imun juga membuat penderita lebih rentan terhadap infeksi sekunder seperti *Cytomegalovirus* (CMV) kongenital yang berisiko memperburuk gangguan tumbuh kembang. Oleh karena itu,

deteksi dini melalui NIPT serta penanganan komorbiditas sejak lahir sangat krusial untuk mengoptimalkan penatalaksanaan klinis penderita.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344–52.
2. Pelleri MC, Locatelli C, Mattina T, Bonaglia MC, Piazza F, Magini P, et al. Partial trisomy 21 with or without highly restricted Down syndrome critical region (HR-DSCR): report of two new cases and reanalysis of the genotype–phenotype association. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):1–12.
3. Korlimarla A, Hart SJ, Spiridigliozzi GA, Kishnani PS. Down syndrome. 4th ed. In: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB, editors. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*. 4th ed. John Wiley & Sons, Inc; 2021. p. 355–87.
4. Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, Dasrilsyah RA, Shafiee MN, Ismail NAS, et al. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics*. 2023;13(15):1–21.
5. Ravitsky V, Roy MC, Haidar H, Henneman L, Marshall J, Newson AJ, et al. The emergence and global spread of noninvasive prenatal testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2021;22:309–38.
6. Diamandopoulos K, Green J. Down syndrome: An integrative review. *J Neonatal Nurs*. 2018;24(5):235–41.
7. Rafii MS, Kleschevnikov AM, Sawa M, Mobley WC. Down syndrome. 3rd ed. In: DeKosky ST, Asthana S, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd ed. Elsevier B.V.; 2019. p. 321–36.
8. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol*. 2016;90(12):2917–29.
9. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. “Down syndrome: An insight of the disease.” *J Biomed Sci*. 2015;22(41):1–9.
10. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):1–20.
11. Wei Y, Zhu Y, Tang J, Li J, Wang Z, Jin ZY, et al. Effects of perinatal disease activity on offspring's growth in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Med Sci*. 2024;20(4):1–9.
12. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Heal*. 2010;6(3):431–42.
13. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640–7.
14. Maymon R, Cuckle H, Sehmi IK, Herman A, Sherman D. Maternal serum human

chorionic gonadotrophin levels in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Prenat Diagn.* 2001;21(2):143–5.

15. Clowse MEB, Petri M. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. In: Lockshin M, Branch DW, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. Elsevier B.V.; 2006. p. 43–57.
16. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy AKE, Dahlström A, et al. Trends in congenital heart defects in infants with down syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(1):1–9.
17. Benhaourech S, Drighil A, El Hammiri A. Congenital heart disease and down syndrome: Various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(5):287–90.
18. Erol N, Yilmaz C, Alpınar A. Congenital cardiac anomalies: The most common anomaly in children with down syndrome. *Haydarpasa Numune Train Res Hosp Med J.* 2021;61(4):440–4.
19. Karakurt N, Uslu İ, Aygün C, Albayrak C. Hematological disturbances in down syndrome: Single centre experience of thirteen years and review of the literature. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):664–70.
20. García de la Puente S, Flores-Arizmendi KA, Guerrero-Tapia YY, Vargas-Robledo TT, López-Santiago NC. Blood cytology in children with down syndrome. *BMC Pediatr.* 2022;22(387):1–9.
21. Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, González-Cruz J, Quiles-Corona M, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, et al. Descriptive study of the complete blood count in newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(4):897–904.
22. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with down syndrome: Data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet Part A.* 2006;143A:42–50.
23. Kotb MA, Draz I, Basanti CWS, El Sorogy STM, Abd Elkader HM, Esmat H, et al. Cholestasis in infants with down syndrome is not due to extrahepatic biliary atresia: Aten-year single Egyptian centre experience. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;2019(12):401–8.
24. Arnell H, Fischler B. Population-based study of incidence and clinical outcome of neonatal cholestasis in patients with down syndrome. *J Pediatr.* 2012;161(5):899–902.
25. Do Canto CLM, Granato CFH, Garcez E, Villas Boas LS, Fink MCDS, Estevam MP, et al. Cytomegalovirus infection in children with down syndrome in a day-care center in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(4):179–83.
26. Verstegen RHJ, Kusters MAA. Inborn errors of adaptive immunity in down syndrome. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):791–806.
27. Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr.* 2020;8(73):1–10.

28. Dietrich M, Schieffelin J. Congenital cytomegalovirus infection. *Ochsner J.* 2019;19(2):123–30.
29. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Pediatr Ann.* 2002;15(4):680–714.
30. Nogalski MT, Collins-McMillen D, Yurochko AD. Overview of human cytomegalovirus pathogenesis. 10th ed. In: Yurochko AD, Miller WE, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. New York; 2014. p. 15–28.
31. Wilson K, Ellsworth L, Pesch MH. Congenital cytomegalovirus infection presenting with hyperbilirubinemia and splenomegaly in a term infant with trisomy 21. Vol. 2020, Hindawi: *Case Reports in Pediatrics*. 2020.