

Hubungan Kadar Superoksida Dismutase dengan Tingkat Intelegensi Anak Sindrom Down

Mila Agustia,* Eva Chundrayeti,* Nur Indrawaty Lipoeto**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, **Pasca sarjana Ilmu Biomedik Fakultas kedokteran Universitas Andalas/RSUP dr. M. Djamil, Padang

Latar belakang. Sindrom Down merupakan suatu keterbelakangan perkembangan fisik dan mental yang disebabkan oleh abnormalitas kromosom 21. Stres oksidatif diekspresikan berlebih pada anak SD karena gen yang mengodonya terletak pada kromosom 21. Komorbiditi yang terdapat pada SD ini disebabkan oleh stres oksidatif.

Tujuan. Mengetahui kadar stres oksidatif melalui pemeriksaan superoksida dismutase (SOD) serta tingkat intelegensi dan mencari hubungan di antara keduanya pada anak SD di Sekolah Luar Biasa Kota Padang.

Metode. Merupakan penelitian *comparative cross sectional* yang dilakukan di Sekolah Luar Biasa dan panti asuhan Kota Padang mulai September 2016 sampai Juli 2017.

Hasil. Masing masing 40 sampel kontrol dan SD terdiri dari 25 orang (62,5%) dan perempuan 15 orang (37,5%). Tingkat intelegensi dibagi menjadi dua kelompok yaitu retardasi mental ringan 25(67,5%), dan retardasi sedang-berat 15(37,5%). Rerata kadar SOD pada kelompok kontrol adalah 4,84 (4,48-6,41) dan pada SD 5,26 (3,95-9,41), perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar SOD dengan tingkat intelegensi anak SD pada penelitian ini ($p > 0,05$).

Kesimpulan. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar SOD dengan tingkat intelegensi pada anak SD di Sekolah Luar Biasa Kota Padang. **Sari Pediatri** 2018;20(4):202-6

Kata kunci: sindrom Down, SOD, tingkat intelegensi

Relationship between Superoxide Dismutase Level and the Level of Intelligence of Children with Down Syndrome

Mila Agustia,* Eva Chundrayeti,* Nur Indrawaty Lipoeto**

Background. Down syndrome is one of genetic congenital disorder caused by the presence of a third copy of chromosome 21. Oxidative stress might be expressed excessively in down syndrome since the encoding gene presented in chromosome 21. Comorbidity of down syndrome was caused by oxidative stress such as learning disturbance and high risk of cognitive deterioration and early age of dementia.

Objective. To determine the oxidative stress level through the investigation of superoxide dismutase (SOD), the intelligent level and find out the association both.

Methods. This study was cross-sectional study and obtained by consecutive random sampling then investigated SOD level and intelligent level.

Result. There were 40 samples of down syndrome which is 25 boys (62.5%) and 15 girls (37.5%). Intelligent level divided into 2 groups mild retardation 25(67.5%), and moderate-severe retardation 15(37.5%). Mean level of SOD was group control 4,84 (4,48-6,41) and Down syndrome group was 5,26 (3,95-9,41), and it statistically significant ($p < 0,05$). There was no significant correlation in between SOD level with intelligent level of this study ($p > 0,05$).

Conclusion. There were no significant differences in between SOD level with intelligent level of down syndrome in Padang special school. **Sari Pediatri** 2018;20(4):202-6

Keyword: Down syndrome, SOD, intelligent level

Alamat korespondensi: Mila Agustia. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-UNAND/RSUP dr. M.Djamil. Jl. Perintis Kemerdekaan. Padang, Sumatera Barat. Email: agustiamila83@gmail.com

Sindrom Down (SD) merupakan kelainan yang ditandai dengan adanya retardasi mental (RM), abnormalitas kraniofasial, kelainan kardiovaskular, gastrointestinal, dan defisiensi imun. Kondisi keterbelakangan perkembangan fisik dan mental disebabkan abnormalitas kromosom 21 (Hsa21) yang tidak berhasil memisahkan diri selama proses meiosis sehingga terbentuk individu dengan 47 kromosom.¹⁻⁴ Sindrom Down merupakan masalah kesehatan anak yang berpengaruh terhadap tumbuh kembang karena mengalami gangguan dalam perkembangan kecerdasan. Sindrom Down juga menyebabkan hendaya dalam kehidupan sehari-hari sehingga anak membutuhkan pertolongan atau bantuan sepanjang hidupnya.⁵

Insiden SD di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 1 per 800-1000 kelahiran hidup. Penelitian di Universitas Indonesia memperkirakan terdapat ±300.000 anak dengan SD pertahunnya.⁶ Menurut data di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang dari tahun 2009 sampai tahun 2012 ditemukan 95 kasus, dengan sebagian kecil kelainan kromosom yang sudah diketahui.

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan pada orbita terluarnya dan dapat berdiri sendiri. *Reactive oxygen species* (ROS) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif, terdiri atas kelompok radikal bebas dan non radikal.^{7,8} Stres oksidatif merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan, efek dari ROS lebih poten daripada kapasitas kompensasi dari antioksidan.^{9,10} Tubuh dilengkapi oleh seperangkat sistem pertahanan untuk menangkal serangan radikal bebas atau oksidan sehingga dapat membatasi kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Sistem pertahanan antioksidan ini, antara lain, enzim superoksida dismutase (SOD) yang terdapat di mitokondria dan sitosol, glutathione peroksidase (GPX), glutathione reduktase, dan katalase.^{10,11}

Sindrom Down berhubungan dengan gangguan belajar dan risiko kemunduran kognitif yang tinggi dan berkembang menjadi demensia pada usia yang lebih dini. Komorbiditi yang terdapat pada SD ini disebabkan oleh stres oksidatif. Stres oksidatif pada SD disebabkan karena peningkatan produksi ROS yang mencapai 150% oleh trisomi pada kromosom 21. Ekspresi yang berlebihan oleh beberapa gen yang disandi oleh kromosom 21 salah satunya adalah

cooper-zinc superoxide dismutase (SOD-I), yang diduga berperan besar dalam pertahanan lini pertama oleh antioksidan.¹²⁻¹⁴ Peningkatan aktifitas stres oksidatif yang dapat diketahui dari peningkatan aktifitas SOD dan GPx berhubungan dengan *intelligence quotient* (IQ) anak SD.¹² Berdasarkan hal inilah peneliti ingin mengetahui apakah terdapat hubungan antara SOD dengan tingkat intelegensi pasien SD.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian *comparative cross sectional study* yang dilakukan pada anak dengan SOD dan dibandingkan dengan kontrol sehat pada September 2016 – Juli 2017. Subjek penelitian adalah murid Sekolah Luar Biasa dengan SD di Kota Padang dan kontrol anak sehat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah subjek penelitian adalah masing-masing 40 orang untuk kelompok SD dan kontrol sehat. Kriteria inklusi adalah anak SD usia 6-18 tahun dengan klinis atau kariotiping sesuai dengan SD yang bersedia mengikuti penelitian dan mendapat *informed consent* dari orang tua/wali. Kelompok kontrol sehat adalah anak usia 6-18 tahun dengan klinis sehat bebas dari infeksi. Tingkat intelegensi diukur dengan metode *The Wechsler Intelligence Scale for Children-4th edition* (WISC-IV) oleh Psikolog yang ditetapkan. Kadar SOD (superoksida dismutase) diukur dengan metode ELISA. Analisis data diolah dengan menggunakan SPSS versi 15.

Hasil

Didapatkan masing-masing kelompok sebanyak 40 orang dengan SD dan kontrol sehat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1, kelompok SD terdiri atas 25 orang retardasi mental (RM) ringan dan 15 orang dengan RM sedang-berat. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 1.6:1. Rerata usia pada kelompok RM ringan 13,41 tahun dan RM sedang-berat 10,66 tahun dan rerata usia pada kelompok kontrol adalah 14,21 tahun, tidak jauh berbeda antara kedua kelompok. Rerata usia ibu saat melahirkan pada kelompok SD adalah >35 tahun, pada kelompok RM ringan 35,88±5,37 tahun dan RM sedang-berat

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

	Sindrom Down		Kontrol
	RM ringan (n=25)	RM sedang berat (n=15)	
Jenis kelamin, n(%)			
Laki-laki	16 (40)	9 (22,5)	25 (62,5)
Perempuan	9 (22,5)	6 (15)	15 (37,5)
Usia, (min-max), tahun	13,41 (7,75-18)	10,66 (6-18)	14,21 (8,91-18)
Usia ibu melahirkan, mean (SD), tahun	35,88±5,37	35,86±7,01	30,15±8,46
Status gizi			
Kurang	5	2	15
Baik	2	2	25
Lebih/obesitas	4	5	0
Gagal tumbuh	13	7	0

Tabel 2. Kadar superoksida dismutase (SOD)

	n	Kadar SOD (U/ml)	Nilai p
Sindrom Down	40	5,26 (3,95 – 9,41)	0,000*
Kontrol	40	4,84 (4,48 – 6,41)	

Tabel 3. Hubungan kadar SOD dengan tingkat intelegensi

Derajat retardasi mental	n	Kadar SOD (U/ml)	Nilai p
Ringan	25	5,28 (4,1 – 9,41)	0,25
Sedang-berat	15	5,17 (3,95 – 6,28)	

35,88±5,37 tahun. pada kelompok kontrol adalah 30,15±8,46 tahun. Status gizi pada kelompok SD gagal tumbuh (20 orang, 50%) gagal tumbuh, gizi kurang 7 (17,5%), gizi baik 4 (10%), dan gizi lebih 9 (22,5%), kelompok kontrol terdiri dari gizi baik 25 (62,5%) dan gizi kurang (37,5%).

Kadar SOD pada kelompok SD adalah 5,26 (3,95-9,41) U/ml, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 4,84 (4,48-6,41) U/ml, lebih rendah dibandingkan dengan SD (Tabel 2). Terdapat perbedaan kadar SOD antara kedua kelompok dan bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Tabel 3 menunjukkan hubungan kadar SOD dengan derajat retardasi mental pada anak SD menggunakan uji Mann Whitney. Nilai median kadar SOD pada anak SD berdasarkan derajat retardasi mental secara statistik tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Pembahasan

Didapatkan 10 subjek penelitian secara klinis atau pemeriksaan kariotiping sesuai dengan SD. Kelainan ini ditemukan pada 90%-95% kasus.^{2,15} Pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin laki-laki 25 (62,5 %) dan perempuan 15 (37,5%). Hal tersebut sesuai dengan laporan Kovaleva¹⁷ yang melaporkan kasus SD laki-laki lebih banyak dari perempuan.

Retardasi mental pada SD ditandai dengan terdapatnya keterlambatan perkembangan, bahasa, dan gangguan daya ingat serta gangguan fungsi kognitif. Nilai skor IQ pada SD sangat bervariasi, tetapi rata-rata kurang dari 70.¹⁸ Nikuei dkk¹⁹ melaporkan insiden retardasi mental yang disebabkan oleh SD cukup tinggi dibandingkan penyebab lainnya. Perluigi dkk²⁰ melaporkan bahwa stres oksidatif berperan dalam proses neurodegeneratif pada SD yang menyebabkan

terjadinya retardasi mental. Penelitian ini mendapatkan retardasi mental ringan lebih banyak dibandingkan retardasi mental sedang-berat.

Anak SD sering mengalami gangguan pertumbuhan dan cenderung menjadi *overweight*. Samarkandy dkk²¹ melaporkan sebagian besar anak SD di Arab Saudi dengan obesitas. Pada penelitian ini didapatkan 50% subjek mengalami gangguan pertumbuhan dengan status gizi baik dan tidak terdapat obesitas.

Penelitian ini mendapatkan usia ibu saat melahirkan di atas 35 tahun. Ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ibu yang melahirkan umur sama atau lebih dari 35 tahun, insiden SD adalah 1 per 700 kelahiran hidup dan akan mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya usia ibu.^{15,22} Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan yang melaporkan peningkatan risiko bayi SD yang dilahirkan dari ibu berusia lebih dari 35 tahun.

Kadar superoksida dismutase pada anak SD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Strydom dkk,²⁵ Garlet dkk,²⁶ dan Meguid dkk²⁴ yang melaporkan peningkatan kadar SOD pada anak SD dan kelompok kontrol. Hal tersebut disebabkan karena overekspresi stres oksidatif akibat trisomi pada kromosom 21. Pada pasien SD aktivitas enzim ini tinggi, yaitu 150% sehingga meningkatkan produksi H₂O₂ menyebabkan gangguan sistem mikrobisidal dan imunitas.²⁶

Zis dkk⁷ memeriksa iPF2alpha, suatu marker stres oksidatif pada 32 pasien SD dewasa, menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara stres oksidatif dengan lipid peroksidase dan penurunan daya ingat. Kerusakan oksidatif meningkatkan produksi amyloid beta peptide (A β). Kumin dkk²⁷ menyatakan soluble dan insoluble A β dan oligomer sebagai fungsi penuaan pada kortek frontal pasien dengan SD dan A β 40 berhubungan dengan protein karbonil (marker stres oksidatif) yang menyatakan bahwa kerusakan oksidatif berperan dalam onset dan progresi patogenesis penyakit Alzheimer pada SD.

Kadar SOD pada kelompok SD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian ini mendapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar SOD dengan IQ anak SD. Nilai median kadar SOD berdasarkan derajat retardasi mental tidak berbeda bermakna. Garlet dkk²⁶ melaporkan peningkatan aktifitas SOD pada pasien sindrom Down (120 U/ml) dibandingkan dengan kontrol (63 U/ml). Meguid dkk²⁴ melaporkan kadar SOD eritrosit

dan glutathion peroksidase (GPx) pada 18 anak di Mesir dengan SD. Hal tersebut memperlihatkan peningkatan bermakna dibandingkan dengan control. Begitu juga dengan dengan penelitian Strydom dkk²⁵ Belum terdapat penelitian hubungan antara kadar stres oksidatif dengan IQ pada anak SD. Lott dkk⁸ meneliti hubungan antara marker oksidatif perifer dan kemampuan kognitif pada subjek SD dewasa. Lott melaporkan rasio SOD dan glutathion peroksidase yang rendah berhubungan dengan penurunan daya ingat. Pada individu dengan SD, gangguan daya ingat mulai terlihat jelas pada usia remaja, berhubungan dengan kemampuan untuk mengumpulkan informasi yang didapatkan.^{8,28} Sebaliknya, Turrens³⁰ melaporkan tidak selalu terdapat hubungan antara ekspresi SOD dengan retardasi mental atau kerusakan otak karena beberapa pasien SD menunjukkan kadar SOD yang normal. Ekspresi SOD yang berlebihan tidak berhubungan dengan gejala yang terdapat pada SD.²⁹

Kesimpulan

Nilai rerata kadar SOD anak SD lebih tinggi dibandingkan subjek kontrol. Kebanyakan anak SD di Sekolah Luar Biasa di kota Padang berada pada kelompok retardasi mental ringan. Tidak terdapat hubungan antara kadar SOD dengan tingkat intelegensi anak SD di Sekolah Luar Biasa Kota Padang.

Daftar pustaka

1. Malak R, Kotwicka M, Wasielewska AK, Mojs Esaborski W. Motor skill, cognitive development and balance function of children with Down syndrome. *Ann of Agric and Environ Med* 2013;20:803-06
2. Khalil A, Pandya A. Screening for Down syndrome. *J Obstet Gynecol India* 2006;56:205-11.
3. Brockmeyer D. Down's Syndrome and craniovertebral instability: topic review and treatment recommendations. *Nepal J Neurosci* 2005;2:52-8.
4. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exl Immunol* 2011;164:9-16.
5. Chen H. Down syndrome. 2016. Diakses tanggal 10 Desember 2016. Diunduh dari: www.medscape.com.
6. Kawanto FH, Soedjatmiko. Pemantauan tumbuh kembang anak dengan Sindrom down. *Sari Pediatri* 2007;9:185-190.
7. Zis P, McHugh P, McQuillin A, Pratico D, Dickinson M,

- Shende S, dkk . Memory decline in down syndrome and its relationship to iPF2alpha, a urinary marker of oxidative stres. Plosone 2014;9:1-6.
8. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with down's syndrome. The Lancet 2010;9:623-633.
 9. He J, Li T, Chen J, Liu Y, Xiong F, Jing Y, dkk. Plasma antioxidant enzymes and lipoperoxidation status in children with down syndrome. Clin Biochem 2015;8:19-20.
 10. Zampelas A, Micha R. Antioxidants in health and disease. CRP press Taylor and Francis Group Boca Raton. Boca Raton Florida: CRC Press; 2015.h.153-90.
 11. Gueant JL, Anello G, Gueant Rodriguez RM, Romano A, Barone C, Gerard P, Romano C. Homocysteine and related genetic polymorphism in down syndrome IQ. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:706-9.
 12. Bartesaghi R, Haydar TF, Delabar JM, Dierssen M, Martinez-Cue C, Bianchi DW. New perspectives for the rescue of cognitive disability in down syndrome. J Neurosci 2015;35:13843-52.
 13. Muchova J, Durackova Z, Zitnanova I. Oxidative stres and down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy?. Physiol Res 2014;63:535-42.
 14. Ozbey U, Arsian C, Savucu Y, Erisir M, Seyran A. oxidative stres and altered levels of antioxidants in adolescents with Down Syndrome during pre-exercise and post exercise. Afr J Microbiol Res 2012;6:5625-30.
 15. Descartes M, Carroll AJ. Cytogenetics. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-18. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
 16. Rachidi MIC. Genetic mechanism of the mental retardation in Down syndrome. 2010. Diunduh dari: <http://www.scitopics.com>
 17. Kovaleva NV. Gender effect clinical suspicion of own syndrome. Intechopen 2011;1:203-13.
 18. Galdzicki Z, Siarey RJ. Understanding mental retardation in Down syndrome using trisomi 16 mouse models. Genes, Brain Behav 2003;2:167-78.
 19. Nikuei P, Mohtarami M, Azad M, Mohseni F, Hajizadeh F. Mental retardation due to Down syndrome and other causes in referrals to genetic conseuling in South Iran. Mol Med S 2016;2:14-7.
 20. Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative stress and Down syndrome: a route toward Alzheimer like dementia. Curr Gerantol Ger Res 2012;1:1-10.
 21. Samarhandy MM, Mohammed BA, Al-Hamdan AA. Nutritional assessment and obesity in Down syndrome children and their siblings in Saudi Arab. Saudi Med 2012;1:1-7.
 22. Lumbantobing SM. Anak dengan keterbelakangan mental. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001
 23. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. J Med Screen 2002;9:2-6.
 24. Meguid NA, Kholoussi NM, Afifi HH. Evaluation of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes and their cofactors in egyptian children with Down syndrome. Biol Trace Elem Res 2001;81:21-29.
 25. Strydom A, Dickinson MJ, Shende S, Pratico D, Walker Z. Oxidative stres and cognitive ability in adult with Down syndrome. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;33:76-80.
 26. Garlet TR, Parisotto EB, Medeiros GdS, Pereira LCR, Moreira EAdM, Dalmarco EM, dkk. Systemic oxidative stres in children and teenagers with Down syndrome. Life Sciences 2013;93:558-63.
 27. Kumin L. Speech intelibility and chilhood verbal apraxia in children with Down syndrome. Maryland: The Down Syndrom Educational Trust; 2006
 28. Muchova J, Garaiova I, Sustrova M, Liptakova A, Blazicek P, kvasnicka P, dkk. The redox state of glutathione in erythrocytes of individuals with Down syndrome. Bratisl Lek Listy 2007;108:70-4.
 29. Lott IT. Antioxidants in down syndrome. Biochimica et Biophysica Acta 1822 2012;1:657-63.
 30. Turrens JF. Increased superoxide dismutase and Down syndrome. Med Hypotheses 2001;56:617-9.