DAFTAR ISI

Halaman Judul ……..……..... i
Halaman Pengesahan ……... ii
Identitas Dan Uraian Umum ..…… iii
DAFTAR ISI 1
RINGKASAN PROPOSAL 2
BAB 1. PENDAHULUAN 3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA 5
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN 7
BAB 4. JADWAL PENELITIAN 10
BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB) 11
DAFTAR PUSTAKA 12
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN 15
LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN 17

RINGKASAN PROPOSAL

Permasalahan utama penelitian ini adalah meningkatnya risiko gangguan neurodegeneratif pada anak dengan Down Syndrome akibat ketidakseimbangan ekspresi gen yang berperan dalam stres oksidatif dan metabolisme protein, seperti Amyloid Precursor Protein (APP) dan Superoxide Dismutase 1 (SOD1). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil ekspresi APP dan SOD1 sebagai biomarker molekuler untuk deteksi dini risiko neurodegeneratif pada anak Down Syndrome. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan alat diagnostik berbasis genomik serta mendukung upaya preventif dan peningkatan kualitas hidup anak Down Syndrome. Metode penelitian menggunakan pendekatan eksperimental laboratorium berbasis analisis ekspresi gen melalui PCR kuantitatif dengan sampel darah anak Down Syndrome dan anak kontrol sehat. Topik penelitian ini selaras dengan roadmap pribadi peneliti dalam bidang pemanfaatan genomik untuk pengembangan alat kesehatan, serta mendukung roadmap penelitian Fakultas yang berfokus pada kesehatan kerja dan peningkatan kualitas sumber daya manusia. Luaran yang direncanakan mencakup publikasi pada jurnal internasional bereputasi, pengembangan konsep prototipe diagnostik molekuler, dan peningkatan kapasitas penelitian genomik di lingkungan fakultas.

Kata Kunci :
Stress oksidatif; APP; SOD1; neurodegeneratif; Down Syndrome

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Down Syndrome merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh adanya trisomi pada kromosom 21, yang tidak hanya menimbulkan keterlambatan perkembangan intelektual tetapi juga meningkatkan risiko terjadinya penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Salah satu gen yang terduplikasi pada kromosom 21 adalah Amyloid Precursor Protein (APP), yang berperan dalam pembentukan β-amyloid, komponen utama plak senilis pada otak penderita Alzheimer. Selain itu, gen Superoxide Dismutase 1 (SOD1) yang juga berada pada kromosom 21 berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif yang dapat mempercepat kerusakan neuron. Overekspresi kedua gen ini diyakini berhubungan dengan proses neurodegeneratif yang muncul lebih awal pada individu dengan Down Syndrome dibandingkan populasi umum.

Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi gen APP dan SOD1 dengan risiko neurodegeneratif pada anak Down Syndrome masih terbatas, khususnya di Indonesia. Padahal, pendekatan molekuler berbasis darah seperti quantitative PCR (qPCR) berpotensi menjadi metode noninvasif untuk mendeteksi dini risiko neurodegenerasi, bahkan sebelum gejala klinis muncul. Studi ini penting dilakukan untuk memahami profil ekspresi gen APP dan SOD1 pada populasi anak Down Syndrome di Indonesia sebagai langkah awal menuju pengembangan biomarker molekuler yang dapat mendukung deteksi dini dan intervensi preventif terhadap gangguan neurodegeneratif.

1.2. Perumusan Masalah

Meskipun individu dengan Down Syndrome diketahui memiliki risiko tinggi mengalami proses neurodegeneratif mirip penyakit Alzheimer akibat duplikasi gen pada kromosom 21, hingga kini belum banyak penelitian yang menggambarkan profil ekspresi gen terkait, khususnya APP dan SOD1, pada populasi anak dengan Down Syndrome di Indonesia. Kurangnya data lokal mengenai ekspresi gen-gen tersebut menyebabkan keterbatasan dalam memahami mekanisme molekuler yang mendasari kerentanan neurodegeneratif sejak usia dini. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi pola ekspresi APP dan SOD1 pada anak Down Syndrome menggunakan pendekatan qPCR sebagai upaya awal untuk menemukan biomarker molekuler noninvasif yang berpotensi mendeteksi risiko neurodegeneratif secara dini.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis profil ekspresi gen APP dan SOD1 pada anak dengan Down Syndrome sebagai upaya untuk mengidentifikasi potensi biomarker molekuler risiko neurodegeneratif sejak usia dini.
2. Dasar pengembangan metode deteksi noninvasif dan mendukung langkah preventif terhadap gangguan neurodegeneratif.

1.4. Batasan Penelitian

Penelitian ini hanya menilai ekspresi gen APP dan SOD1 pada sampel darah anak dengan Down Syndrome menggunakan metode qPCR, tanpa melakukan analisis protein.

1.5. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Penelitian ini selaras dengan roadmap penelitian pribadi yang berfokus pada pemanfaatan teknologi genomik untuk pengembangan alat kesehatan diagnostik berbasis biomarker molekuler. Studi ekspresi gen APP dan SOD1 pada anak dengan Down Syndrome ini merupakan langkah awal untuk mengidentifikasi biomarker genetik yang berpotensi dikembangkan menjadi kit deteksi dini risiko neurodegeneratif noninvasif, sejalan dengan arah pengembangan inovasi alat kesehatan berbasis

bioteknologi. Selain itu, penelitian ini juga mendukung roadmap penelitian fakultas di bidang kesehatan kerja, karena deteksi dini gangguan neurodegeneratif pada populasi berisiko dapat berkontribusi terhadap peningkatan kualitas hidup dan produktivitas individu di masa depan melalui upaya pencegahan berbasis ilmu biomedik.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

1. Pendahuluan

Down Syndrome (DS) merupakan kelainan genetik akibat trisomi kromosom 21 yang menjadi penyebab utama retardasi mental bawaan dan gangguan perkembangan neurologis pada anak. Individu dengan DS memiliki risiko tinggi mengalami proses neurodegeneratif mirip penyakit Alzheimer di usia yang jauh lebih muda, biasanya setelah dekade keempat kehidupan (1). Hal ini disebabkan oleh kelebihan dosis genetik dari beberapa gen penting yang terletak di kromosom 21, termasuk Amyloid Precursor Protein (APP) dan Superoxide Dismutase 1 (SOD1)(2). Overekspresi gen-gen ini menyebabkan peningkatan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, serta akumulasi protein β-amyloid yang berkontribusi pada degenerasi neuron (3).

Perkembangan teknologi biologi molekuler memungkinkan analisis ekspresi gen seperti APP dan SOD1 pada sampel darah perifer, sehingga dapat digunakan sebagai indikator awal risiko neurodegeneratif. Pendekatan ini penting, mengingat pemeriksaan neurodegeneratif pada anak DS masih terbatas dan bersifat invasif. Penelitian terhadap ekspresi gen spesifik dapat menjadi dasar pengembangan biomarker darah noninvasif untuk deteksi dini risiko Alzheimer pada populasi Down Syndrome di Indonesia (4,5).

2. Definisi dan Patofisiologi Down Syndrome

Down Syndrome merupakan kondisi akibat adanya kelebihan satu salinan kromosom 21 (trisomi 21), yang dapat terjadi penuh, mosaik, atau translokasi (6). Insidensinya berkisar 1:700 kelahiran hidup di seluruh dunia, dan meningkat dengan bertambahnya usia maternal (7). Secara fenotipik, individu dengan DS menunjukkan dismorfisme wajah khas, keterlambatan perkembangan motorik dan kognitif, hipotonia, serta risiko tinggi gangguan metabolik dan jantung bawaan (8).

Secara molekuler, kelebihan gen pada kromosom 21 menyebabkan *gene dosage effect*, yaitu peningkatan transkripsi dan translasi protein yang dikode oleh gen tersebut. Beberapa gen penting yang berperan dalam patogenesis DS meliputi APP, SOD1, DYRK1A, dan RCAN1(9). Kombinasi peningkatan APP dan stres oksidatif akibat aktivitas SOD1 yang berlebihan berkontribusi terhadap perubahan degeneratif pada otak, bahkan sejak masa kanak-kanak (10).

3. Ekspresi Gen APP pada Down Syndrome

Gen Amyloid Precursor Protein (APP) terletak di kromosom 21q21.3 dan mengkode protein prekursor β-amyloid, yang merupakan komponen utama plak senilis pada penyakit Alzheimer (11). Pada individu DS, terdapat tiga salinan APP yang menyebabkan peningkatan sintesis β-amyloid (Aβ). Akumulasi Aβ ini mengganggu fungsi sinaptik, menginduksi stres oksidatif, serta memicu apoptosis neuron (12).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi APP dapat diamati tidak hanya di jaringan otak, tetapi juga pada fibroblas, sel darah, dan bahkan sel trofoblas plasenta individu DS (13,14). Studi oleh Salehi et al. (2021) menunjukkan bahwa peningkatan dosis gen APP pada model tikus DS menyebabkan gangguan transportasi *nerve growth factor* (NGF) dan degenerasi neuron kolinergik (15). Sementara penelitian oleh Kondo et al. (2018) menggunakan model induced pluripotent stem cells (iPSC) dari individu DS membuktikan bahwa overekspresi APP mempercepat akumulasi Aβ dan disfungsi mitokondria (16).

Dengan demikian, peningkatan ekspresi APP dapat menjadi indikator molekuler penting terhadap proses neurodegeneratif dini, bahkan sebelum timbulnya gejala klinis. Pemeriksaan ekspresi APP di darah perifer menggunakan qPCR berpotensi menjadi langkah awal menuju pengembangan alat diagnosis molekuler noninvasif untuk deteksi risiko Alzheimer pada DS (17).

4. Ekspresi Gen SOD1 pada Down Syndrome

Gen SOD1 juga terletak di kromosom 21q22.11 dan berperan dalam mengkatalisis dismutasi radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen (18). Pada individu DS, ekspresi SOD1 meningkat seiring adanya kelebihan salinan gen tersebut, yang awalnya memberikan efek protektif terhadap radikal bebas. Namun, kelebihan aktivitas SOD1 dapat meningkatkan produksi hidrogen peroksida ($H_2 O_2$) yang tidak sepenuhnya terdetoksifikasi oleh enzim katalase atau glutation peroksidase, sehingga menimbulkan stres oksidatif sekunder (19,20).

Penelitian oleh Wilcock et al. (2017) menunjukkan bahwa peningkatan kadar SOD1 tidak selalu memberikan perlindungan terhadap neuron, karena ketidakseimbangan aktivitas antioksidan lain dapat menyebabkan akumulasi oksidan dan kerusakan sel saraf (21). Studi lain pada otak pasien DS menemukan peningkatan signifikan SOD1 di korteks temporal dan parietal, berasosiasi dengan disfungsi mitokondria dan peningkatan stres oksidatif (22).

Sementara itu, studi lokal di Indonesia oleh Agustia et al. (2019) menemukan korelasi antara kadar enzim SOD dengan tingkat intelegensi anak DS, menunjukkan bahwa biomarker stres oksidatif ini berpotensi diukur dari darah perifer (23). Namun, belum ada penelitian yang menilai ekspresi mRNA SOD1 secara kuantitatif dengan metode qPCR pada populasi anak DS di Indonesia.

5. Hubungan APP dan SOD1 dengan Proses Neurodegeneratif

Hubungan antara APP dan SOD1 dalam konteks neurodegenerasi bersifat sinergis. Overekspresi APP menghasilkan β-amyloid yang memicu stres oksidatif, sementara kelebihan aktivitas SOD1 memperburuk ketidakseimbangan redoks seluler (24). Kombinasi keduanya mengakibatkan kerusakan membran, disfungsi mitokondria, dan apoptosis neuron (25).

Dalam model hewan DS, peningkatan ekspresi APP dan SOD1 ditemukan bersamaan dengan penurunan aktivitas kompleks enzim mitokondria, menunjukkan keterkaitan keduanya dalam patogenesis neurodegenerasi (26). Seiring bertambahnya usia, akumulasi β-amyloid dan stres oksidatif memicu perubahan struktural pada korteks dan hipokampus, yang merupakan area penting untuk memori dan kognisi (27).

Karena itu, pengukuran ekspresi APP dan SOD1 di usia dini pada anak DS berpotensi menjadi pendekatan prediktif untuk menilai risiko perkembangan neurodegeneratif di kemudian hari. Penelitian molekuler sederhana menggunakan qPCR dari darah perifer memungkinkan analisis noninvasif dengan nilai translasi yang tinggi untuk pengembangan kit diagnostik molekuler (28,29).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini direncanakan berlangsung selama 6 bulan, yaitu dari Januari hingga Juni 2026. Kegiatan pengambilan sampel darah anak dan remaja dilakukan di komunitas POTADS (Persatuan Orang Tua Anak dengan Down Syndrome) di wilayah Jakarta, dengan persetujuan orang tua atau wali anak.

Selanjutnya proses ekstraksi RNA, sintesis cDNA, dan analisis ekspresi gen APP dan SOD1 menggunakan metode quantitative PCR (qPCR) dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, yang memiliki fasilitas untuk penelitian biomolekuler dasar seperti isolasi asam nukleat dan analisis ekspresi gen.

3.2. Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional)* yang bertujuan untuk menganalisis profil ekspresi gen APP dan SOD1 pada anak dengan Down Syndrome dibandingkan dengan anak kontrol non-Down Syndrome.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah anak-anak usia 3–18 tahun dengan jumlah sampel 40 anak yang tergabung dalam komunitas POTADS di wilayah Jabodetabek dan 40 kontrol.

Kriteria inklusi meliputi:

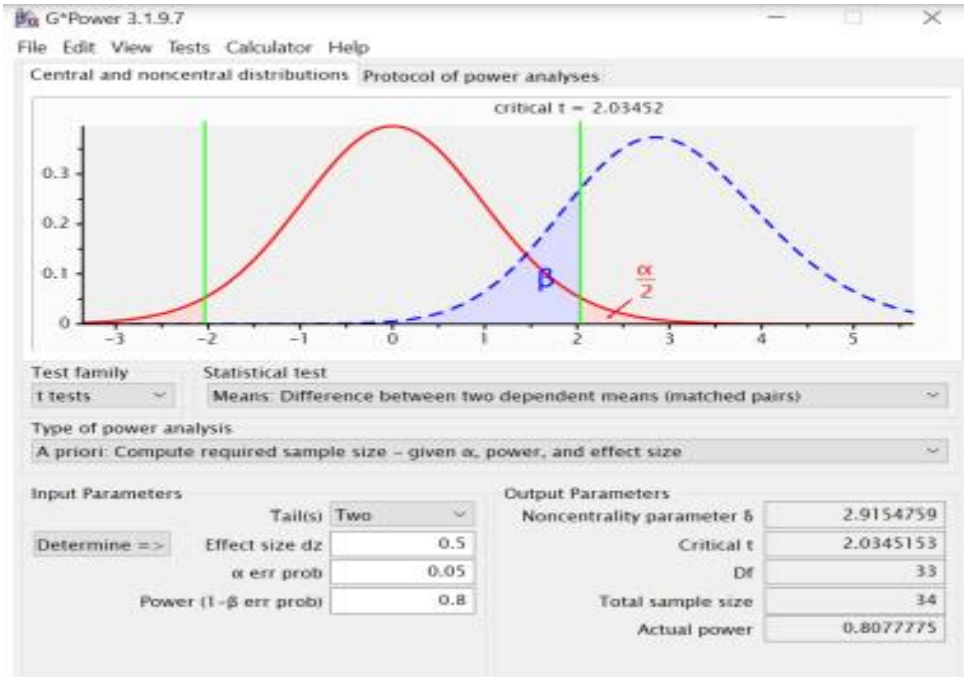
1. Anak dengan diagnosis klinis Down Syndrome yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan kariotipe atau diagnosis dokter spesialis anak.
2. Usia 3–18 tahun.
3. Mendapatkan persetujuan orang tua atau wali.

Kriteria eksklusi:

1. Anak dengan penyakit infeksi akut atau riwayat penyakit neurodegeneratif lain.
2. Anak sedang mengkonsumsi obat antioksidan, neuroprotektif atau suplemen tertentu (seperti vitamin E dosis tinggi atau ginkgo biloba)
3. Anak dengan riwayat epilepsi tidak terkontrol atau gangguan neurologis berat lainnya

Besar sampel penelitian

Metode pemilihan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode Consecutive Sampling. Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini dihitung menggunakan aplikasi G Power versi 3.1.9.7



Gambar 1 Perhitungan Sampel Penelitian Menggunakan Aplikasi G Power

Berdasarkan perhitungan sampel tersebut, jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 34 sampel. Dengan memperkirakan drop out sebesar 15%, maka jumlah minimal sampel yang dibutuhkan adalah 40 sampel. Setelah ditambahkan dengan perhitungan drop-out 15%, maka pada penelitian ini, jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 40 sampel.

Pengambilan dan Preparasi Sampel Darah
Sebanyak 3 mL darah perifer diambil dari vena cubiti menggunakan tabung EDTA. Sampel disimpan pada suhu 4°C dan segera diproses dalam waktu maksimal 4 jam setelah pengambilan.
RNA total diekstraksi menggunakan kit komersial RNA extraction (misalnya Qiagen RNeasy) sesuai protokol pabrikan. Kualitas RNA dinilai menggunakan NanoDrop spectrophotometer dengan rasio A260/A280 antara 1.8–2.0 dianggap layak untuk analisis lebih lanjut.

Sintesis cDNA dan Analisis Ekspresi Gen
RNA yang telah terverifikasi kemudian digunakan untuk sintesis cDNA menggunakan reverse transcriptase kit (misalnya iScript™ cDNA Synthesis Kit).
Ekspresi gen APP dan SOD1 dianalisis menggunakan quantitative PCR (qPCR) berbasis dye SYBR Green pada alat CFX96 Real-Time PCR (Bio-Rad). Primer gen dirancang berdasarkan urutan gen manusia dari NCBI GenBank dan disintesis secara komersial.
Gen GAPDH digunakan sebagai *housekeeping gene* untuk normalisasi ekspresi. Analisis ekspresi relatif dihitung menggunakan metode ΔΔCt (Livak method).

3.3. Metode Analisis
Analisis Data
Data hasil qPCR diolah menggunakan perangkat lunak CFX Manager dan GraphPad Prism. Uji normalitas dilakukan menggunakan Shapiro–Wilk test, kemudian perbandingan ekspresi gen antar kelompok diuji dengan uji t independen atau Mann–Whitney U test sesuai distribusi data. Hubungan antara ekspresi gen APP dan SOD1 dianalisis menggunakan korelasi Spearman. Nilai $p < 0.05$ dianggap bermakna secara statistik.

Etika Penelitian

Penelitian ini akan meminta persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti jika disetujui. Seluruh subjek atau orang tua diberikan penjelasan (informed consent) sebelum pengambilan sampel dilakukan.

3.4. Indikator Capaian Penelitian

Indikator capaian penelitian ini meliputi beberapa luaran utama yang dapat diukur secara kuantitatif dan kualitatif. Pertama, diharapkan tersusunnya data ekspresi gen APP dan SOD1 pada anak dengan Down Syndrome dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang diperoleh melalui analisis qPCR dan disajikan dalam bentuk dataset ΔCt serta $\Delta\Delta Ct$. Kedua, penelitian ini menargetkan analisis hubungan antara ekspresi gen tersebut dengan potensi risiko neurodegeneratif, yang ditunjukkan melalui nilai korelasi dan perbedaan bermakna antar kelompok dengan tingkat signifikansi $p < 0.05$.

BAB 4. JADWAL PENELITIAN

Kegiatan	Mulai	Sampai
Pengusulan proposal oleh pelaksana	09/10/25	18/10/25
Rencana Persiapan Pelaksanaan	01/12/25	31/12/25
Rencana Pelaksanaan	01/01/26	28/02/26
Rencana Monev	01/03/26	31/03/26
Rencana Pengumpulan Luaran	01/04/26	30/05/26
Rencana Pengumpulan Laporan	01/06/25	08/08/26

BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB)

No	Komponen	Total
I.	**Biaya Langsung**	
A	Tenaga Ahli dan Tenaga Penunjang	9.100.000
B.1	Biaya bahan habis, peralatan, sewa peralatan	131.809.000
B.2	Perjalanan dan transport lokal	6.300.000
	Sub Total	147.209.000
II.	**Biaya Tidak Langsung**	
A	Laporan, Seminar, dan Publikasi	200.000
B	Forum Group Disscusion	0
	Sub Total	200.000
	TOTAL	**147.409.000**

DAFTAR PUSTAKA

1. 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]

2. Kondo, T., Asai, M., Tsukita, K., Kutoku, Y., Ohsawa, Y., Sunada, Y., Imamura, K., Hara, H., Eiraku, M., & Sasai, Y. (2018). Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular Aβ and differential drug responsiveness. Stem Cell Reports, 11(5), 1120–1132. [https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.08.020]

3. Salehi, A., et al. (2021). Impact of increased APP gene dose in Down syndrome and the Dp16 mouse model. Journal of Cell Biology, 220(9), e202102019. [https://doi.org/10.1083/jcb.202102019]

4. Biselli, J. M., dos Santos, E. F., de Oliveira, A. C., Lopes, G. D., de Sousa, J. V., & Boer, M. (2022). Differential microRNA expression profile in blood of children with Down syndrome suggests a role in immunological dysfunction. Human Cell, 35(2), 639–648. [https://doi.org/10.1007/s13577-022-00672-x]

5. Donovan, M. G., et al. (2024). Variegated overexpression of chromosome 21 genes underlies heterogeneity in Down syndrome phenotypes. Nature Communications, 15, Article 49781. [https://doi.org/10.1038/s41467-024-49781-1]

6. Marderstein, A. R., et al. (2024). Single-cell multi-omics map of human fetal blood in Down syndrome. Nature, 2024. [https://doi.org/10.1038/s41586-024-07946-4]

7. Moon, J. E., et al. (2022). Chromosome silencing in vitro reveals trisomy 21 causes global cellular pathology. Cell Reports, 40, 111200. [https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111200]

8. Colvin, K. L., et al. (2024). Altered peripheral blood leukocyte subpopulations, function, and gene expression in children with Down syndrome: implications for respiratory tract infection. EBioMedicine / Cell Reports Medicine (primary article). [https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104000]

9. González-Ortiz, F., et al. (2023). Plasma p-tau biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic and prognostic performance — implications for Down syndrome research. Molecular Neurodegeneration, 18, Article 105. [https://doi.org/10.1186/s13024-023-00605-8]

10. Therriault, J., et al. (2024). Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers: performance across age and clinical syndromes. Nature Aging, 4, 731–745. [https://doi.org/10.1038/s43587-024-00731-y]

11. Venegas-Zamora, L., et al. (2022). New molecular and organelle alterations linked to Down syndrome pathophysiology. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 10, Article 8808411. [https://doi.org/10.3389/fcell.2022.8808411]

12. García, O., et al. (2022). Astroglial and microglial pathology in Down syndrome: implications for neurodegeneration. Frontiers in Cellular Neuroscience, 16, Article 987212. [https://doi.org/10.3389/fncel.2022.987212]

13. Chapman, L. R., et al. (2024). Gene expression studies in Down syndrome: a comprehensive review of fetal and postnatal data. International Journal of Molecular Sciences, 25(5), 2968. [https://doi.org/10.3390/ijms25052968]

14. Zhou, Y., et al. (2025). Blood biomarkers in Down syndrome: facilitating Alzheimer's disease research and trials. Alzheimer's & Dementia, 21(1), e14364. [https://doi.org/10.1002/alz.14364]

15. Slivšek, G., et al. (2025). Oxidative stress and Down syndrome: systematic review of endogenous antioxidant systems and interventions. Antioxidants, 14(7), 816. [https://doi.org/10.3390/antiox14070816]

16. Ashton, N. J., et al. (2024). Diagnostic accuracy of plasma phosphorylated tau217 for Alzheimer's disease pathology. JAMA Neurology, 81(4), 423–433. [https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1375]

17. Baruchel, A., et al. (2023). Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical management — implications for systemic biomarkers. Haematologica, 108(5), 1234–1246. [https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283225]

18. Slivšek, G., & collaborators. (2024). Oxidative stress markers and SOD1 dysregulation in Down syndrome: experimental and clinical observations. Archives of Biochemistry and Biophysics, 731, 111000. [https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.111000]

19. 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]

20. Annus, T., Wilson, L. R., Hong, Y. T., Acosta-Cabronero, J., Fryer, T. D., Cardenas-Blanco, A., ... & Nestor, P. J. (2016). The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. Alzheimer's & Dementia, 12(5), 538–545. [https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.07.490]

21. Dierssen, M. (2019). Down syndrome: The brain in trisomic mode. Nature Reviews Neuroscience, 20(9), 564–578. [https://doi.org/10.1038/s41583-019-0222-7]

22. Perluigi, M., Di Domenico, F., & Butterfield, D. A. (2015). Oxidative stress and redox proteomics in the brain of Down syndrome subjects. Antioxidants & Redox Signaling, 23(11), 1605–1622. [https://doi.org/10.1089/ars.2015.6390]

23. 5. Iyer, S., Thomas, J., & Puri, R. (2022). Molecular insights into oxidative stress and neurodegeneration in Down syndrome. Frontiers in Neuroscience, 16, 882245. [https://doi.org/10.3389/fnins.2022.882245]

24. Zis, P., & Strydom, A. (2018). Clinical aspects and biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome. Free Radical Biology and Medicine, 114, 3–9. [https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.016]

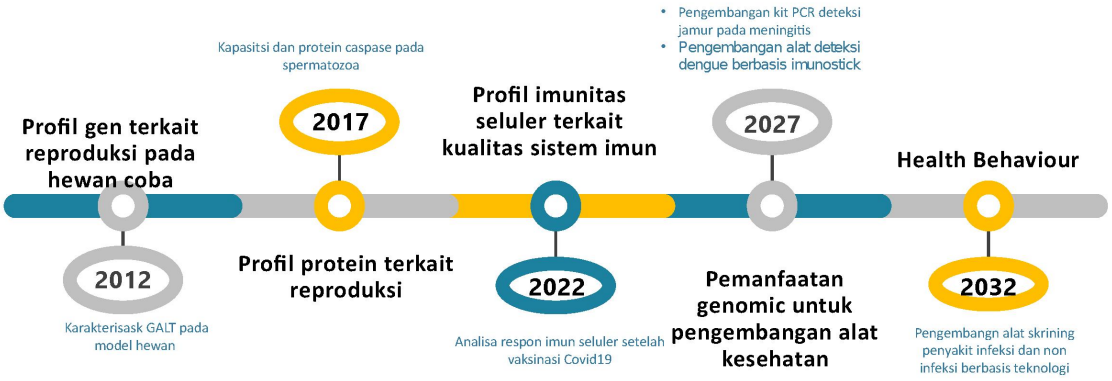
25. Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L. J., Fisher, E. M. C., & Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from Down syndrome. Nature Reviews Neuroscience, 16(9), 564–574. [https://doi.org/10.1038/nrn3983]

26. Lott, I. T., Doran, E., Nguyen, V. Q., Tournay, A., Head, E., & Gillen, D. L. (2020). Down syndrome and dementia: A randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, 125(3), 204–221. [https://doi.org/10.1352/1944-7558-125.3.204]

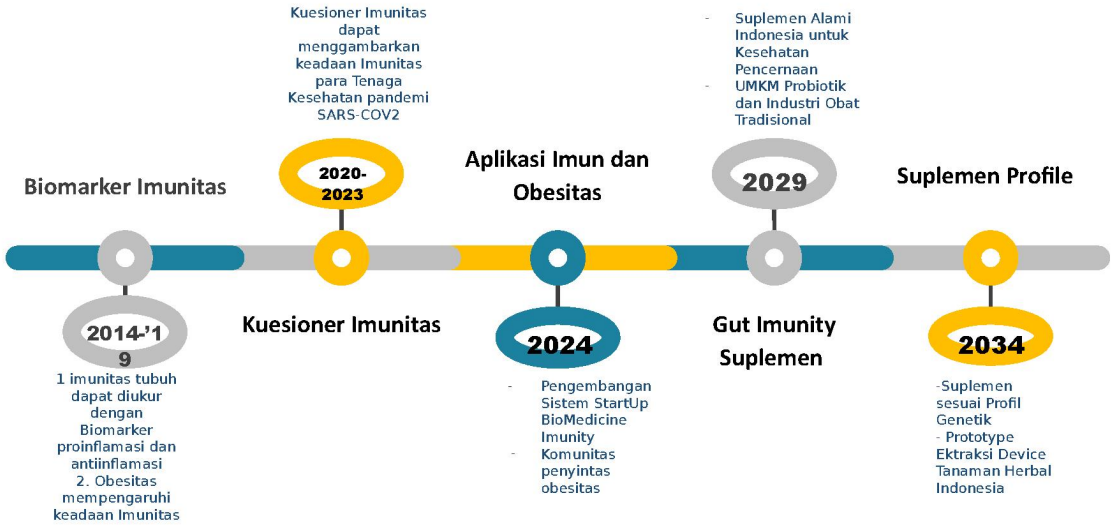
27. Dang, V., Medina, B., Das, D., Moghadam, S., Martin, K. J., Lin, B., ... & Salehi, A. (2018). Formulation of therapeutic approaches for Down syndrome: A pathway to cognition improvement. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12, 79. [https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00079]

28. 10. Perluigi, M., Butterfield, D. A., & Di Domenico, F. (2020). Oxidative stress and neurodegeneration in Down syndrome. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1237, 225–239. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-38266-7_15]

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN



PETA JALAN PENELITIAN <dr. Sisca, M.Biomed>



***ROAD MAP* PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

<*Yani Kurniawan*>, <*3910*>, <->



PETA JALAN PENELITIAN <dr. Arleen Devita, Sp.MK>

LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN

SURAT PERNYATAAN BERKOMITMEN
PELAKSANAAN PENELITIAN TH. AKAD. 2025/2026

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama	:	dr. Sisca, M.Biomed.
NIK/NIDN/NIDK	:	3560 / 0305068405
Judul Penelitian	:	Profil ekspresi APP dan SOD1 pada anak Down syndrome : Pendekatan molekuler untuk deteksi dini risiko neurodegeneratif
No. rekening BNI	:	394850731

Menyatakan

Bersedia/Berkomitmen

untuk menyusun dan menyerahkan Laporan Kegiatan Penelitian dengan Luaran sebagai berikut:

1. Hak Kekayaan Intelektual - Hak Cipta
2. Artikel Ilmiah - Jurnal Internasional Bereputasi
3. Bahan Ajar - Materi Paparan Format Powerpoint

Demikian, pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dengan penuh tanggung jawab.

Jakarta, 08 Oktober 2025

Mengetahui
Ketua DRPM Fakultas

(Dr.dr. Verawati Sudarma, M.Gizi, Sp.GK)

Yang menyatakan
Ketua Peneliti



(dr. Sisca, M.Biomed.)