



SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 627/UN3.1.1/HK/2021**

TENTANG

**PANITIA UJIAN TAHAP PERTAMA (TERTUTUP)
PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA MUHAMMAD FAIZI, dr.,Sp.A(K).**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang : a. bahwa sehubungan dengan telah siap dilakukan ujian tahap pertama (tertutup) Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran, maka perlu dibentuk panitia ujian tahap pertama (tertutup);
- b. bahwa nama-nama yang tersebut di bawah ini telah memenuhi syarat dan bersedia untuk diangkat sebagai panitia ujian dimaksud;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran tentang panitia ujian tahap pertama (tertutup) Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran.
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
2. Undang-Undang Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);
5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 *juncto* Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);

6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 762/UN3/2020 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas, Direktur Sekolah Pascasarjana, dan Direktur Rumah Sakit Periode 2020-2021.

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : **KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PANITIA UJIAN TAHAP PERTAMA (TERTUTUP) PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA MUHAMMAD FAIZI, dr.,Sp.A(K).**
- PERTAMA** : Membentuk panitia ujian tahap pertama (tertutup) Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Muhammad Faizi, dr.,Sp.A(K) yang dilaksanakan pada tanggal, 24 November 2021 dengan susunan nama-nama sebagai berikut:
- Ketua : Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D
 Anggota : 1. Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D
 2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)
 3. Prof. Dr. dr. Aman Bhakti Pulungan, Sp.A(K), FAAP, FRCPI (Hon)
 4. Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S
 5. Dr. Bagus Setyoboedi, dr.,Sp.A(K)
 6. Dr. Sony Wibisono, dr.,Sp.PD, K-EMD, FINASIM
 7. Dr. Martono Tri Utomo, dr.,Sp.A(K)
- KEDUA** : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam diktum PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.
- KETIGA** : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada dana Rencana Kegiatan dan Anggaran Tahunan (RKAT) Fakultas Kedokteran.

KEEMPAT: ...

KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 24 November 2021

DEKAN,

ttd

BUDI SANTOSO
NIP 196302171989111001

Salinan sesuai dengan aslinya
Koordinator Staf Dekanat



Basuni
NIP 196501021987011001

SALINAN disampaikan Yth.

1. Rektor Universitas Airlangga
2. Wakil Dekan I,II,II
3. KPS terkait
4. Yang bersangkutan

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**POLIMORFISME GEN CTLA-4 DAN GEN PTPN-22, POSITIFITAS
ANTI-THYROID PEROXIDASE DAN *ANTI-THYROGLOBULIN*, SERTA
KADAR T3, DAN FT4: STUDI PADA ANAK SINDROM DOWN**



MUHAMMAD FAIZI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI POLIMORFISME GEN CTLA-4 MUHAMMAD FAIZI

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**POLIMORFISME GEN CTLA-4 DAN GEN PTPN-22, POSITIFITAS
ANTI-THYROID PEROXIDASE DAN ANTI-THYROGLOBULIN, SERTA
KADAR T3, DAN FT4: STUDI PADA ANAK SINDROM DOWN**



MUHAMMAD FAIZI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**POLIMORFISME GEN CTLA-4 DAN GEN PTPN-22, POSITIFITAS
ANTI-THYROID PEROXIDASE DAN *ANTI-THYROGLOBULIN*, SERTA
KADAR T3, DAN FT4: STUDI PADA ANAK SINDROM DOWN**

MUHAMMAD FAIZI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**POLIMORFISME GEN CTLA-4 DAN GEN PTPN-22, POSITIFITAS
ANTI-THYROID PEROXIDASE DAN ANTI-THYROGLOBULIN, SERTA
KADAR T3, DAN FT4: STUDI PADA ANAK SINDROM DOWN**

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor

dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran

pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Oleh :

MUHAMMAD FAIZI

011817017327

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

LEMBAR PENGESAHAN

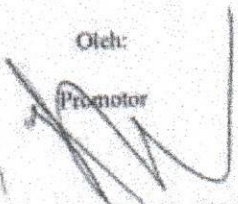
DISERTASI

POLIMORFISME GEN CTLA-4, GEN PTPN-22, AKTIFITAS ANTI-
THYROID PEROXIDASE, ANTI-THYROGLOBULIN, KADAR T3 DAN FT4:
STUDI PADA ANAK SINDROM DOWN

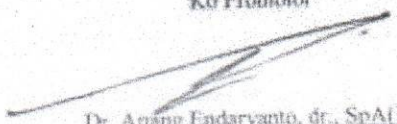
TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 30 SEPTEMBER 2021

Oleh:

Promotor


Prof. Soetjipto, Dr. MS., Ph.D
NIP. 195002171978031002

Ko Promotor


Dr. Arang Endaryanto, dr., SpA(K)
NIP. 19630423 198501 1003

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada Tanggal 24 November 2021**

Panitia penguji:

- Ketua : Prof. Retno Handjani, dr., MS., Ph.D
- Anggota : 1. Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D
2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)
3. Prof. Dr. dr. Aman Bhakti Pulungan, Sp.A(K), FAAP. FRCPI
(Hon.)
4. Dr. Windhu Purnomo, dr., MS.
5. Dr. Sony Wibisono, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM
6. Dr. Bagus Setyo-boedi, dr., Sp.A(K)
7. Dr. Martono Tri Utomo, dr., Sp.A(K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Penguji Disertasi

Nomor : 627/UN3.1.1/HK/2021

Tanggal : 24 November 2021

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Muhammad Faizi

NIM : 011817017327

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor

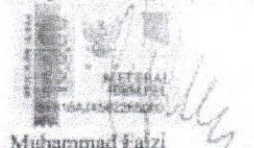
Alamat / No. Telp : Bumi Suko Indah CC-02, RT/RW 045/011, Kel. Suko, Kec.
Sidoarjo / 08123402094

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh. Karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan pertundang-undangan yang berlaku.

Sambaya, 6 Desember 2021

Yang membuat pernyataan,



Muhammad Faizi

NIM 011817017327

RINGKASAN

POLIMORFISME GEN CTLA-4 DAN GEN PTPN-22, POSITIFITAS ANTI-THYROID PEROXIDASE DAN ANTI-THYROGLOBULIN, SERTA KADAR T3, DAN FT4: STUDI PADA ANAK SINDROM DOWN

MUHAMMAD FAIZI

Sindrom Down (SD) merupakan kelainan kromosom yang paling sering terjadi, sebagian besar disebabkan oleh Trisomi kromosom 21. Insiden SD secara global menurut WHO adalah antara 1-10 dalam 1000 kelahiran hidup (Al-Biltagi, 2015). Prevalensi SD di Indonesia sebesar 1,2 pada tahun 2010 dan sebesar 1,3 pada tahun 2013 per 1000 untuk anak usia 24-49 bulan (RISKESDAS Kemenkes RI, 2014). Berbagai masalah kesehatan sering dikaitkan dengan SD termasuk gangguan pertumbuhan dan perkembangan, perilaku dan kejiwaan, kelainan mata, jantung, pernafasan, saluran pencernaan, hematologi, endokrin, serta imunologi. Disfungsi tiroid merupakan kelainan endokrin yang sering terjadi pada 30% anak SD pada saat lahir, dengan frekuensi meningkat menjadi 49% pada anak-anak SD usia 10 tahun (Iughetti dkk., 2014). Disfungsi tiroid pada anak dengan SD disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Disregulasi sistem kekebalan tubuh pada anak SD dianggap sebagai penyebab peningkatan prevalensi berbagai kondisi autoimun, termasuk penyakit tiroid autoimun (TAI) yang ditandai adanya antibodi tiroid (Graber dkk., 2012).

Polimorfisme gen *Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4* (CTLA-4) dan *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22* (PTPN-22) merupakan dua dari banyak polimorfisme gen pengatur imun yang banyak dilaporkan menyebabkan TAI pada populasi normal non-SD.

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan peran polimorfisme gen CTLA-4, gen PTPN-22, positifitas *anti-thyroid peroxidase*, *anti-thyroglobulin*, serta kadar T3 dan FT4 dalam terjadinya penyakit tiroid autoimun pada sindrom Down.

Metode penelitian ini adalah potong lintang observasional analitik meliputi anak SD terdiri dari laki-laki dan perempuan usia 1 bulan – 18 tahun yang berobat di unit rawat jalan atau yang dirawat di instalasi rawat inap Dept/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo pada bulan April 2020 hingga Februari 2021. Anak SD yang dikonfirmasi dengan *karyotyping* dan orang tuanya bersedia menandatangani lembar persetujuan.

Variabel yang diteliti adalah polimorfisme gen CTLA-4, gen PTPN-22, positifitas *anti-thyroid peroxidase*, *anti-thyroglobulin*, serta kadar T3 dan FT4. Hubungan antara 2 variabel dilakukan analisis multivariat menggunakan regresi logistik untuk mengetahui faktor risiko terjadinya penyakit tiroid autoimun pada anak dengan SD. Penelitian ini mendapat persetujuan komite etik RSUD Dr. Soetomo dengan no 1960/KEPK/IV/2020. Analisis data dilakukan dengan bantuan *software* SPSS 17.

Subjek penelitian ini sebanyak 31 pasien anak SD. Terdiri dari 19 anak laki-laki dan 12 anak perempuan. Usia rerata subjek dalam penelitian ini adalah 19,45 bulan. Umur termuda berumur 1 bulan dan tertua 53 bulan saat dilakukan

pengambilan subjek. Berat badan lahir subjek rerata seberat 2920,97 gram. Sementara berat badan dan tinggi badan subjek saat dilakukan pengambilan subjek rerata sebesar 7,66 kg dan 72,85 cm.

Genotipe pada polimorfisme PTPN-22 C1858T seluruhnya adalah CT 31 (100%), tidak ditemukan genotipe CC maupun TT. Genotipe pada polimorfisme CTLA-4 C60T ditemukan adalah GG 14(45,2%), AA 5(16,1%), dan AG 12(38,7%). Genotip polimorfisme CTLA-4 C1822T berada pada CT 15 (48.4%), TT 10 (32.3%), dan CC 6 (19.4%).

Rerata kadar T3 subjek adalah 1,59 ng/mL sedangkan rerata kadar FT4 adalah 0,81 ng/mL. Namun bila dikaitkan dengan nilai rujukan sesuai umur, 30 (96,8%) subjek penelitian ini mempunyai kadar T3 dan FT4 yang lebih rendah dan 1 pasien mempunyai kadar T3 dan FT4 normal. Interpretasi tes fungsi tiroid berdasarkan rujukan nilai normal sesuai usia subjek yang dihubungkan pasangan kadar TSHnya; terdiri dari 26 subjek hipotiroid sentral, 4 hipotiroid primer, dan 1 hipotiroid subklinik.

Sebanyak 96,8% terkait dengan penyakit TAI ditandai dengan munculnya antibodi tiroid Anti-TPO dan Anti-TG berdasarkan nilai rujukan. Antibodi TPO positif 18 subjek (58,1%), dan 13 subjek (41,9%) memiliki antibodi TPO negatif. Hasil anti-TPO, sebanyak 30 (96,8%) subjek memiliki anti-TG positif dan 1 (3,2%) anti-TG negatif. Subjek dengan gabungan anti-TPO dan anti-TG positif sebanyak 18 (58,1%). Terdapat 1 subjek yang tidak terkait penyakit TAI (3,2%).

Berdasarkan analisis uji statistik menggunakan regresi logistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara CTLA-4 C1822T, CTLA-4 C60T, dan PTPN-22 dengan penyakit TAI pada anak SD. Tidak ada hubungan antara positifitas marker autoimun dengan kadar T3 dan FT4 pada anak SD.

Dari hasil penelitian ini menghasilkan kesimpulan: terbukti bahwa tipe polimorfisme PTPN-22 C1858T yang ditemukan pada anak SD seluruhnya adalah genotipe CT. Tipe polimorfisme gen CTLA-4 C60T yang paling banyak ditemukan pada anak SD adalah genotipe GG, sedangkan genotipe AA dan AG ditemukan dengan frekuensi yang lebih rendah. Tipe polimorfisme gen CTLA-4 C1822T yang paling banyak ditemukan pada anak SD adalah genotipe CT, sedangkan genotipe TT dan CC ditemukan dengan frekuensi yang lebih rendah. Positifitas Anti-TPO anak SD pada anak SD cenderung tinggi. Positifitas Anti-TG pada anak SD cenderung tinggi. Kadar T3 pada anak SD lebih rendah dibandingkan dengan rujukan nilai normal. Kadar FT4 pada anak SD lebih rendah dibandingkan dengan rujukan nilai normal. Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen CTLA-4 dan PTPN-22 dengan positifitas *anti-thyroid peroxidase enzyme*, *anti-thyroglobulin*, serta kadar T3 dan FT4 pada anak sindrom down.

SUMMARY

CTLA-4 AND PTPN-22 GENE POLYMORPHISMS, POSITIVITY OF ANTI-THYROID PEROXIDASE AND ANTI-THYROGLOBULIN, T3 AND FT4 LEVEL: A STUDY IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

MUHAMMAD FAIZI

Down syndrome (DS) is the most common chromosome abnormality, mostly caused by a chromosome of 21. The global incidence of DS according to WHO is between 1-10 in 1000 live births (Al-Biltagi, 2015). According to RISKESDAS, the prevalence of DS children aged 24-49 months in Indonesia was 0,12% in 2010 and 0,13% in 2013 (Kemenkes RI, 2014). Various health problems are often associated with DS including growth and development disorders, behavior and psychology, eye, heart, respiratory, digestive, hematological, endocrine, and immunological disorders. Thyroid dysfunction is an endocrine disorder that often occurs in 30% of DS children at birth, with the frequency increasing to 49% in DS children aged 10 years (Iughetti et al., 2014). Thyroid dysfunction in children with DS is caused by genetic and environmental factors. Dysregulation of the immune system in DS children is considered to be the cause of the increased prevalence of various autoimmune conditions, including autoimmune thyroid disease (AITD) which is characterized by the presence of thyroid antibodies (Graber et al., 2012).

Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) and protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN-22) gene polymorphisms are two of the many immune regulatory gene polymorphisms that have been reported to cause AITD in non-DS normal populations.

The purpose of this study was to analyze the role of CTLA-4 and PTPN-22 gene polymorphisms, positivity of anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) and anti-thyroglobulin (Anti-TG), and levels of T3 and FT4 in the occurrence of AITD in DS children.

This research is a cross-sectional analytic observational study involving 31 DS children aged 1 month - 18 years treated in outpatient and inpatient unit at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya from April 2020 to February 2021. Research subject diagnosed with DS was confirmed using karyotyping and the parents were willing to sign the consent form.

The variables analyzed in this study were CTLA-4 and PTPN-22 gene polymorphisms, positivity of Anti-TPO and Anti-TG, and levels of T3 and FT4. The correlation between the two variables was carried out by multivariate analysis using logistic regression to determine the risk factors for autoimmune thyroid disease in children with DS. This research was approved by the ethics committee of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya with number 1960/KEPK/IV/2020. Data analysis was carried out using SPSS 17 software.

Research subjects consists of 19 boys and 12 girls with mean age of the subjects was 19.45 months, 1 month old as the youngest and the oldest was 53 months. The average subject's birth weight was 2920.97 grams. The weight and

height of the subjects at the time of data collection had an average of 7.66 kg and 72.85 cm respectively.

The genotype of the PTPN-22 C1858T polymorphism was all CT 31 (100%), neither CC nor TT genotypes were found. The genotypes found in the CTLA-4 C60T polymorphism were GG 14 (45.2%), AA 5 (16.1%), and AG 12 (38.7%). The genotype of the CTLA-4 C1822T polymorphism was CT 15 (48.4%), TT 10 (32.3%), and CC 6 (19.4%).

Mean T3 and FT4 level measured was 1.59 ng/mL and 0.81 ng/mL respectively. However, in terms of age-associated reference values, 30 (96.8%) subjects in this study had low T3 and FT4 levels and 1 patient had normal T3 and FT4 levels. Interpretation of thyroid function tests based on age-associated reference values in relation to their TSH levels; 26 of subjects had central hypothyroid, 4 subjects had primary hypothyroid, and 1 subclinical hypothyroid subjects.

A total of 96.8% subjects were associated with AITD characterized by the presence of positive Anti-TPO and Anti-TG. Anti-TPO was found in 18 (58.1%) subjects and 30 (96.8%) subjects had positive Anti-TG, while 18 (58.1%) subjects tested positive for both Anti-TPO and Anti-TG. There was 1 (3.2%) subject who is not related to AITD.

Based on statistical analysis using logistic regression showed that there was no significant correlation between gene polymorphisms of CTLA-4 C1822T, CTLA-4 C60T, and PTPN-22 with AITD in DS children. There was also no significant correlation between the positivity of autoimmune markers with T3 and FT4 levels in DS children.

From the results of this study It is proven that the PTPN-22 C1858T gene polymorphism found in this study were all CT genotypes. The type of CTLA-4 C60T gene polymorphism that is most commonly found in DS children is the GG genotype, while the AA and AG genotypes are found with a lower frequency. The most common type of CTLA-4 C1822T gene polymorphism found in DS children was the CT genotype, while the TT and CC genotypes were found with a lower frequency. The positivity of Anti-TPO in DS children tends to be high. The positivity of Anti-TG in DS children tends to be high. The T3 level in DS children is lower than the normal age-associated reference values. The FT4 level in DS children is lower than the normal age-associated reference values. There was no association between CTLA-4 and PTPN-22 gene polymorphisms with positivity of anti-thyroid peroxidase enzyme (Anti-TPO) and anti-thyroglobulin (Anti-TG), and levels of T3 and FT4 in DS children.

ABSTRACT

CTLA-4 AND PTPN-22 GENE POLYMORPHISMS, POSITIVITY OF ANTI-THYROID PEROXIDASE AND ANTI-THYROGLOBULIN, T3 AND FT4 LEVELS: A STUDY IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

MUHAMMAD FAIZI

Background The Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and Protein Tyrosine Phosphatase Non Receptor Type 22 (PTPN-22) gene polymorphisms were often associated with the development of autoimmune thyroid disease (AIT) in the normal population. However, it has not been widely studied in the Down syndrome (SD) population.

Aims To prove the role of CTLA-4 gene, PTPN-22 gene polymorphisms, anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin positivity, T3, and FT4 levels in the occurrence of autoimmune thyroid disease in SD

Methods The research design was cross-sectional, which was conducted from April 2020 to February 2021, with 31 SD samples aged one month-18 year. CTLA-4 and PTPN-22 gene polymorphisms were analyzed by using PCR-RFLP. Anti-TPO and anti-TG were analyzed by using ELISA. FT4 and T3 were analyzed by using ELISA. Correlation between 2 variables was analyzed using logistic regression with SPSS 17 software.

Results and analysis In SD children, CT was only found in PTPN-22 31 (100%), not found in CC or TT. The most common CTLA-4 C60T polymorphism was GG 14 (45.2%), followed by AA 5(16,1%), and AG 12 (38,7%) and The most common CTLA-4 C1822T was CT 15 (48.4%), followed by TT 10 (32,3%), and CC 6 (19,4%). All subjects had thyroid dysfunction.96.8% of the cases related to AIT were by the presence of thyroid antibodies. TPO antibody positive 18 (58.1%), Anti-TG positive 30 (96.8%). Subjects with both Anti-TPO and TG positive 18 (58.1%). The levels of FT4 and T3 were 0.81 ± 0.57 ng/mL and 1.59 ± 0.45 ng/mL respectively. Twenty-six subjects with central hypothyroidism, four primary hypothyroidism, and one subclinical hypothyroidism. There was no correlation between CTLA-4 C1822T, CTLA-4 C60T with anti-TPO and anti-TG. Correlation between PTPN-22 C1858T with anti-TPO and anti-TG can not be conducted because of the homogenous variables. There was no correlation between anti-TPO and anti-TG with FT4. Correlation between anti-TPO and anti-TG with T3 can not be conducted because of homogenous variables.

Conclusions There was no correlation between CTLA-4 C60T and CTLA-4 C1822T and or PTPN-22 C1858T genes polymorphism toward anti-TPO, anti-TG positivity, and there was no correlation between anti-TPO, anti-TG toward T3 and FT4 levels. This study strengthens the theory that the cause of AIT in SD is not only determined by genetic polymorphisms of related genes (CTLA-4 and or PTPN-22) but more polygenetic. This study needs to be followed up with research with a case-control or cohort design involving a wider range of subjects and multiple centers.

Keywords: SD, AIT, CTLA-4 gene polymorphism, PTPN-22 gene polymorphism, antibody