

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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). Menurut RISKESDAS, 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 (Kemenkes RI, 2014).

Sindrom Down (SD) berkaitan dengan berbagai masalah kesehatan 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).

Insiden dan prevalensi hipotiroid autoimun atau tiroiditis Hashimoto (TH) maupun hipertiroid autoimun atau penyakit Graves (PG) lebih tinggi pada anak dengan SD dibanding populasi umum. Sel T memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit dengan menyerang antigen tiroid dan mengeluarkan sitokin

inflamasi sehingga menyebabkan penyakit TAI. Penyakit TAI memicu autoantibodi terhadap tiroid seperti *anti-thyroid peroxidase* (Anti-TPO) dan *anti-thyroglobulin* (Anti-TG) (Bulut dkk., 2014; Weetman, 2016). Antibodi tiroid terdeteksi 13-34% pada pasien dengan SD. Pemeriksaan antibodi tiroid ini dianggap sebagai penanda penyakit TAI karena terdapat pada lebih dari 90% kasus TH dan lebih dari 80% kasus PG (Graber dkk., 2012). Munculnya antibodi tiroid ini dapat mendahului perkembangan penyakit TAI ditandai dengan kelainan fungsi tiroid. Namun, antibodi tiroid dapat terdeteksi pada orang sehat, terutama perempuan. Tindak lanjut tes fungsi tiroid pada orang yang positif antibodi tiroid sangat penting untuk menentukan progresifitas penyakit untuk tata laksana (McLeod and Cooper, 2012). *American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan skrining tahunan fungsi tiroid pada anak dengan SD (Bulland Committee on Genetics, 2011).

Hubungan antara penyakit TAI dan SD pertama kali dideskripsikan oleh Mellon dkk pada tahun 1963. Respons imun konsisten berkaitan dengan fungsi banyak gen. Faktor genetik yang menyebabkan penyakit TAI dibagi menjadi dua yaitu gen spesifik tiroid dan gen pengatur imun. Polimorfisme pada gen *thyroid stimulating hormone receptor* (TSHR), *thyroglobulin* (TG) dan *thyroid peroxidase* (TPO) merupakan gen spesifik tiroid yang dapat menyebabkan penyakit TAI. Sedangkan, gen pengatur imun yang diketahui dapat menyebabkan penyakit TAI adalah *human leucocyte antigens* (HLA), *the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4), *protein tyrosine phosphatase non receptor type 22* (PTPN- 22), *forkhead box p3* (FOXP3), *autoimmune regulatory* (AIRE), *cluster differentiation 40* (CD40) dan *cluster differentiation 25* (CD25).

Pada populasi umum non SD, *Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4* (CTLA-4) dan *protein tyrosine phosphatase non receptor type 22* (PTPN-22) merupakan gen pengatur imun yang polimorfismenya telah banyak dilaporkan berkaitan dengan penyakit autoimun, termasuk penyakit TAI (Iughetti dkk., 2015). Disregulasi sistem imun pada sindrom Down telah diteliti sejak tahun 1970-an. Hal ini dikaitkan dengan sindrom Down yang merupakan sindrom genetik, sehingga memiliki kerentanan polimorfisme gen pengatur imun (Kusters dkk., 2009). Namun, belum ada studi yang menunjukkan keterkaitan polimorfisme CTLA-4 maupun PTPN-22 pada penyakit TAI di populasi SD.

CTLA-4 dan PTPN-22 merupakan inhibitor dari aktivasi dan proliferasi sel T. Polimorfisme CTLA-4 banyak dilaporkan berkaitan dengan penyakit autoimun seperti diabetes melitus *insulin-dependent*, *multiple sclerosis* dan juga penyakit terkait organ non-spesifik seperti lupus eritematosus sistemik dan artritis reumatoid. Baru-baru ini banyak meta-analisis yang menunjukkan hubungan polimorfisme CTLA-4 dengan penyakit TAI. Pada penyakit TAI, polimorfisme ini akan memicu produksi antibodi tiroid, kekambuhan penyakit Graves (PG), oftalmopati PG, kerentanan PG dan tiroiditis Hashimoto (TH) (Ting dkk., 2016). Polimorfisme nukleotida tunggal pada *lymphoid-specific tyrosine phosphatase* (Lyp) yang dikode gen PTPN-22 pada kromosom 1p13 juga berkaitan dengan penyakit autoimun. Alel gen PTPN-22 yang berperan adalah substitusi sitosin (C) ke timin (T) pada posisi 1858, yang mengubah asam amino 620 dari arginin (A) ke triptofan (W) pada Lyp (Vang dkk., 2007).

Pengujian kerentanan genetik tiroid bersama dengan antibodi tiroid dapat memprediksi autoimunitas tiroid serta disfungsi tiroid (Tipu dkk., 2018).

Pengaruh polimorfisme gen CTLA-4 dan PTPN-22 sebagai faktor risiko penyakit TAI berbeda-beda setiap populasi. Etnis merupakan salah satu faktor perbedaan polimorfisme gen. Peran polimorfisme kedua gen tersebut dan antibodi tiroid sebagai faktor risiko terhadap penyakit TAI pada anak dengan SD belum pernah diteliti di Indonesia. Oleh karena itu, penyakit TAI pada anak dengan SD perlu diteliti lebih lanjut agar dapat melakukan intervensi dini, sehingga dapat mengurangi morbiditas maupun mortalitas.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana polimorfisme gen CTLA-4 pada anak sindrom Down ?
2. Bagaimana polimorfisme gen PTPN-22 pada anak sindrom Down?
3. Bagaimana positifitas *anti-thyroid peroxidase* pada anak sindrom Down?
4. Bagaimana positifitas *anti-thyroglobulin* pada anak sindrom Down?
5. Apakah terdapat penurunan kadar T3 pada anak sindrom Down?
6. Apakah terdapat penurunan kadar FT4 pada anak sindrom Down?
7. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen CTLA-4, gen PTPN-22, dengan positifitas *anti-thyroid peroxidase*, *anti-thyroglobulin*, kadar T3, dan FT4 pada anak sindrom Down?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

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.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya polimorfisme gen CTLA-4 pada anak sindrom Down.
2. Membuktikan adanya polimorfisme gen PTPN-22 pada anak sindrom Down.
3. Membuktikan adanya peningkatan positifitas *anti-thyroid peroxidase* pada anak sindrom Down.
4. Membuktikan adanya peningkatan positifitas kadar *anti-thyroglobulin* pada anak sindrom Down.
5. Membuktikan adanya penurunan kadar T3 pada anak sindrom Down.
6. Membuktikan adanya penurunan kadar FT4 pada anak sindrom Down.
7. Membuktikan adanya hubungan antara polimorfisme gen CTLA-4, gen PTPN-22, dengan positifitas *anti-thyroid peroxidase*, *anti-thyroglobulin*, serta kadar T3 dan FT4 pada anak sindrom Down.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai polimorfisme gen CTLA-4 dan PTPN-22, serta positifitas anti-TPO, anti-TG, dan penurunan kadar T3, dan FT4 dalam terjadinya penyakit tiroid auto-imun pada anak sindrom Down.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan sumbangsih pemetaan polimorfisme gen CTLA-4 dan gen PTPN-22 pada anak SD di Indonesia.
2. Sebagai upaya deteksi dini penyakit tiroid autoimun pada anak sindrom

Down melalui pemeriksaan polimorfisme gen CTLA-4, gen PTPN-22, positifitas *anti-thyroid peroxidase*, *anti-thyroglobulin*, serta kadar T3 dan FT4.

3. Sebagai dasar penyempurnaan penatalaksanaan anak sindrom Down terhadap risiko penyakit tiroid autoimun.