

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom Down (SD) merupakan kelainan genetik yang sering terjadi dan mudah diidentifikasi, dengan karakteristik berupa wajah yang khas dan adanya retardasi mental. Kelainan ini terjadi disebabkan karena adanya kelebihan materi genetik kromosom 21 (trisomi 21). Pada tahun 1866, John Langdon Down pertama kali menggambarkan kelainan sindrom ini, namun baru pada tahun 1959 Jacobs dan Lejeune melaporkan bahwa sindrom ini berhubungan dengan kelainan kromosom. Kelainan fisik yang mempunyai banyak kesamaan membuat penderita SD ini sangat mirip antara satu dengan yang lain.^{1,2}

Insiden SD diperkirakan 1 per 800-1200 kelahiran hidup.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 8 juta penderita SD di seluruh dunia.³ Data penderita SD di Indonesia pada tahun 2013 didapatkan sebanyak 7.585 kasus dengan insiden 1,24 per 1.000.⁴ Kasus SD di Indonesia cenderung meningkat. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan tahun 2010, pada anak usia 24 sampai 59 bulan prevalensi SD sebesar 0,12 persen, pada Riskesdas 2013 angka ini meningkat menjadi 0,13 persen, dan pada tahun 2018 meningkat lagi menjadi 0,21 persen.³ Di Sumatera Barat sampai saat ini data pasti untuk jumlah kasus SD masih belum diketahui. Data di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2009- 2021 didapatkan sebanyak 268 orang penderita SD.

Beberapa dekade terakhir karakteristik wajah penderita SD telah menjadi subjek penelitian di banyak negara.⁵ Individu dengan SD memiliki karakteristik dismorfologi kraniofasial yang mirip, ditandai dengan pengurangan dimensi dari wajah bagian tengah, jembatan hidung rata (hipoplasia midfasial), pemendekan tengkorak sepanjang sumbu anteroposterior (brakisefali), pengurangan dimensi rahang bawah (mikrognatia), dan tidak terdapat atau pengurangan gigi permanen (hipodontia).^{1,6} Berdasarkan kriteria diagnosis klinis dari Lee, kelainan hidung berupa hidung yang datar menempati urutan pertama dari kelainan yang paling sering ditemukan pada pasien SD. Morfologi hidung penderita SD secara signifikan

lebih kecil (volume dan area). Dimensi vertikal (panjang hidung, tinggi hidung) dan dimensi anteroposterior (penonjolan tip hidung) berkurang, sedangkan dimensi horizontal (lebar hidung) meningkat.^{7,8}

Analisis wajah yang dilakukan Damasceno dan Basting (2014) pada 20 orang penderita SD didapatkan proyeksi hidung yang lebih kecil, proyeksi bibir atas dan bawah yang lebih besar, dan tonjolan pogonion yang lebih besar.⁸ Penelitian Koento (2007), terdapat perbedaan rerata antropometri wajah yang bermakna antara anak SD dengan anak normal, yaitu lingkaran kepala lebih kecil, lebar dan tinggi wajah lebih pendek, jarak interkantus lebih lebar, tinggi hidung lebih pendek, serta lebar dan panjang telinga lebih kecil.⁹ Ferrario dan Dellavia (2004), dalam penelitiannya terhadap 28 penderita SD berusia 12-45 tahun, mendapatkan wajah penderita SD lebih sempit, lebih dangkal baik wajah atas, tengah dan bawah, ketinggian wajah dan hidung lebih pendek, lebar dan panjang telinga lebih kecil.¹⁰

Sindrom Down dikenal sebagai suatu kelainan genetik yang disebabkan adanya tiga kromosom 21. Terdapat dua hipotesis yang mendasari fenotip pada SD. Hipotesis "*gene dosage effect*" menyatakan bahwa fenotip dihasilkan langsung dari peningkatan ekspresi dari gen kromosom 21 spesifik. Hipotesis "*amplified developmental instability*" berpendapat bahwa sebagian besar manifestasi SD sebagai hasil dari gangguan keseimbangan kromosom non-spesifik yang mengakibatkan ketidakseimbangan genetik umum yang mengganggu jalur perkembangan. Bagaimana tepatnya ketidakseimbangan gen dari trisomi 21 mengubah stabilitas perkembangan dan morfogenesis wajah masih belum diketahui. Hipotesis lain dikenal sebagai *critical region hypothesis*. *Down syndrome critical region* (DSCR) terdapat pada wilayah 21q22.1-q22.3, gen-gen yang terdapat pada DSCR bertanggungjawab terhadap terjadinya untuk beberapa fenotipe SD termasuk kelainan kraniofasial, cacat jantung bawaan dari bantalan endokardium, klinodaktili dari jari kelima dan keterbelakangan mental. Ekstra gen pada bagian proksimal 21q22.3 memberikan fenotip fisik yang khas, serta meliputi gangguan intelektual.¹¹⁻¹³

Sindrom Down memiliki kompleksitas genetik dan variabilitas fenotip yang tinggi. Selain dismorfologi kraniofasial, berbagai fenotip klinis yang terkait dengan SD antara lain penyakit Alzheimer, cacat jantung, leukemia, gangguan tiroid, dan

masalah gastrointestinal. Beberapa gen yang diketahui menyebabkan onset dini penyakit Alzheimer pada penderita SD yaitu APP (*Amyloid Precursor Protein*), BACE2 (*Beta Secretase 2*), PICALM (*Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein*), dan APOE (*Apolipoprotein E*). Kasus penyakit jantung bawaan pada SD, didapatkan overekspresi gen DSCAM (*Down Syndrome Cell Adhesion Molecule*) dan COL6A2 (*Collagen type VI Alpha 2 chain*), berkorelasi dengan kejadian defek septum atrial. Pasien yang mengalami leukemia menunjukkan kelainan pada gen hematopoietik GATA1 (*GATA Binding Protein 1*). DSCAM juga dihubungkan dengan peningkatan prevalensi penyakit Hirschprung pada SD. Mutasi gen AIRE (*autoimmune regulator gene*) berhubungan dengan peningkatan insiden hipotiroidisme autoimun pada SD.^{6,13-15}

Studi genetik sifat mendel kraniofasial yang didasarkan pada studi gen kandidat lokus genetik diketahui terlibat dalam perkembangan kraniofasial atau sindrom genetik yang mempengaruhi wajah seperti Sindrom Down, celah bibir dan/ celah langit-langit, Sindrom Prader-Willi, dan Sindrom Treacher Collins. Sampai saat ini beberapa *Genome-Wide Association Study* (GWAS) telah dilakukan untuk menguji hubungan antara varian DNA dan variasi wajah normal. Studi ini melaporkan total 125 polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) di 103 lokus genomik yang berbeda yang berhubungan secara signifikan dengan sejumlah *genome-wide* pada berbagai fitur wajah.¹⁶ Beberapa gen dilaporkan memengaruhi berbagai bagian wajah. Gen cenderung mempengaruhi lebih dari satu sifat wajah. Gen-gen yang telah diidentifikasi terkait dengan morfologi hidung antara lain PRDM16, DCHS2, RUNX2, GLI3, PAX1, PAX3, EDAR, dan SOX9. Gen DCHS2 berhubungan dengan penonjolan hidung dan bentuk ala nasal. RUNX2 berhubungan dengan lebar jembatan hidung. GLI3 terkait dengan lebar ala nasal dan *forehead*. Gen PAX3 merupakan gen yang berhubungan dengan jarak interkantus, jembatan hidung, dan tip nasal. SOX9 dikaitkan dengan bentuk ala dan tip hidung.^{17,18}

Gen PRDM16 sebelumnya telah dikaitkan dengan perkembangan orofasial secara umum, dan khususnya pembentukan celah langit-langit.^{19,20} Terkait morfologi hidung, Gen PRDM16 SNP rs4648379 pada kromosom 1p36.23-p33

dikaitkan dengan lebar, panjang dan tinggi hidung serta penonjolan hidung.²¹⁻²³ Shaffer J dkk,²⁴ melaporkan hubungan yang kuat antara lebar hidung (ala nasal) dengan gen PRDM16 SNP rs4648379. Penelitian Liu dkk,²² didapatkan hubungan antara gen PRDM16 dengan lebar dan tinggi hidung pada populasi Eropa. Pada perkembangan hidung gen PRDM16 berperan melalui jalur pensinyalan *transforming growth factor-β* (TGF-β).²⁵ PRDM16 merupakan kofaktor transkripsi yang mengatur pensinyalan TGF-β. TGF-β berfungsi mengatur pensinyalan proses sel sentral, seperti proliferasi dan produksi matriks ekstrasel selama perkembangan regio orofasial.²⁶

Penatalaksanaan SD didasarkan pada tata laksana dasar untuk retardasi mental, yaitu meliputi edukasi, fisioterapi, menangani kondisi medis yang ditemukan, psikoterapi, dan farmakoterapi.²⁷ Koreksi genetik pada tahap awal perkembangan prenatal mungkin dapat dilakukan di masa depan. Target utamanya adalah koreksi gen embrio yang menginduksi normalisasi ekspresi gen di sebagian besar sel tubuh. Terapi genetik sebagian besar masih bersifat eksperimental dan terbatas pada manipulasi *in vitro*.²⁸ Beberapa kandidat target gen pada SD yang sudah dikembangkan antara lain APP dan DYRK1A yang berperan dalam disfungsi kognitif, dan GATA1 yang terkait dengan leukimia pada SD.^{29,30} Beberapa publikasi telah melaporkan keberhasilan *in vitro* dalam menghilangkan HSA21 (trisomi 21). Li dkk,³¹ menyisipkan transgen TKNEO di lokus 21q21.3 gen APP, berhasil menghilangkan seluruh salinan HSA21 pada sebagian besar klon. Jiang dkk,³² menyisipkan transgen XIST di lokus 21q22 gen DYRK1A, berhasil menonaktifkan salah satu dari tiga HSA21.

Pengetahuan tentang gen dan mekanisme yang mendasari dismorfologi kraniofasial pada SD sangat penting untuk terapi gen yang ditargetkan. Sampai saat ini bagaimana ketidakseimbangan gen trisomi 21 mengubah stabilitas perkembangan dan morfogenesis wajah SD, khususnya hidung belum diketahui sepenuhnya. Berdasarkan latar belakang ini, diperlukan penelitian mengenai hubungan polimorfisme gen PRDM16 terhadap morfologi panjang dan lebar hidung pada penderita SD.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana hubungan polimorfisme gen PRDM16 terhadap morfologi panjang dan lebar hidung pada penderita Sindrom Down.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan polimorfisme gen PRDM16 terhadap panjang dan lebar hidung pada penderita Sindrom Down.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan polimorfisme gen PRDM16 terhadap morfologi panjang dan lebar hidung pada penderita Sindrom Down.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai panjang hidung penderita Sindrom Down
2. Mengetahui nilai lebar hidung penderita Sindrom Down
3. Mengetahui polimorfisme gen PRDM16 pada penderita Sindrom Down
4. Menganalisis hubungan polimorfisme gen PRDM16 dengan morfologi panjang dan lebar hidung pada penderita Sindrom Down.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang karakteristik panjang dan lebar hidung, dan gen yang mengekspresikan morfologi hidung khususnya panjang dan lebar hidung penderita Sindrom Down.

1.5.2 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai polimorfisme gen yang berhubungan dengan kelainan bentuk wajah penderita Sindrom Down khususnya pada morfologi panjang dan lebar hidung, dan menginspirasi dilakukannya terapi genetik dimasa depan untuk mengatasi kelainan kraniofasial pada penderita Sindrom Down.

1.5.3 Bidang Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian polimorfisme gen pada morfologi wajah penderita Sindrom Down.

