BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom Down (SD) merupakan masalah dalam bidang kesehatan anak, karena mempunyai akibat dan pengaruh yang besar terhadap petumbuhan dan perkembangan anak. Sindrom Down ini terutama bermasalah dalam perkembangan kecerdasan sehingga mempunyai hambatan dalam kehidupan sehari-hari, sehingga ia membutuhkan pertolongan atau bantuan sepanjang hidupnya mulai dari keluarga, masyarakat dan negara. Sindrom Down sudah dikenal sebagai kelainan kromosom pada manusia, merupakan kelainan genetik sebagai penyebab utama mental retardasi, hipotonia, *dysmorpic facial*,onset cepat dari penyakit Alzheimer, dan gangguan tingkah laku lainnya (Chen,2012; Xavieraltafaj,2001).

Insiden SD di Amerika Serikat diperkirakan terjadi 1 setiap 800-1000 kelahiran hidup, sedangkan di Indonesia angka yang definitif masih belum diketahui. Meskipun demikian penelitian di Universitas Indonesia memperkirakan bahwa 300.000 anak dengan SD pertahun ditemukan (Soedjatmiko, Frieda, 2007) Di Sumatera Barat sampai saat ini belum ada data kasus Sindrom ini dan di Rumah Sakit Dr.M.Djamil Padang dari tahun 2009 sampai tahun 2012 di temukan 95 kasus, dari tahun 2013 sampai tahun 2015 didapatkan 112 kasus (RS.dr.M.Djamil Padang,2016)

Sindrom Down atau disebut juga Trisomi 21, terbanyak disebabkan oleh *meiotic non-disjunction* kira2 95,4 % dari kasus, Robertsonian translokasi 2,7 %,

Mosaic 0,7 % dan 2% disebabkan oleh rearrangement dari material kromomsom 21 dan acrocentric kromsom lain seperti kromosom 14. Kromosom 21 ini mempunyai 200- 400 gen. Studi tentang etiologi dan patologi DS ini difokuskan pada daerah ekstra copy dari bagian proksimal kromosom 21 pada 21q22.3, bagaimana interaksi dengan gen kromosom lain dan apa pengaruhnya (Yahya, 2012)

Regio distal 10 Mb dari lengan panjang kromosom 21 telah dikenal sebagai *"Down syndrome critical region "(DSCR).* Beberapa di antara gen tersebut terletak di DSCR dan memiliki peranan dalam patogenesis sindrom Down, seperti: Dyrk1A, gen yang mengkode enzim, *superoxide dismutase* 1 (SOD1), *cystathionine beta synthase* (CBS), *glycinamide ribonucleotide synthase-aminoimidazole ribonucleotide synthase-glycinamide formyl transferase* (GARS-AIRS-GART).(Dutta,2005; Capone,2001). Duplikasi gen yang terletak didaerah DSCR akan memberikan gambaran phenotyp utama kelainan dari DS,. Ini memberi kontribusi yang signifikan terhadap pathogenesis dari karakteristik DS termasuk gambaran morpologis, hipotonia, dan retardasi mental. .

D*ual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase* (Dyrk) merupakan homolog dari gen otak kecil Drosophila yang dibutuhkan untuk proses neurogenesis. Dyrk yang memiliki 2 spesifisitas terhadap tirosin kinase dan serin/treonin kinase, diregulasi oleh tirosin fosforilasi.(Tejedor , 2011) Beberapa protein pada mamalia yang berhubungan dengan Dyrk telah dapat diidentifikasi dan dianggap berperanan dalam membentuk famili dari protein kinase yang memiliki 2 spesifisitas. Terdapat beberapa famili dari Dyrk, diantaranya adalah gen Dyrk1A (Kentrup , 1996)

Penelitian terbaru menunjukan bahwa *gen dual-specificity tyrosine phosporylated-regulated kinase 1A (DYRK 1A),* yang terletak pada lengan panjang kromosom 21q22.2 dan berekspresi berlebihan pada SD, memainkan peran penting dalam perkembangan kerusakan otak dan neurogenerasi onset cepat, kehilangan jaringan saraf dan demensia pada DS. Identifikasi dari ratusan gen yang ditata ulang oleh ekspresi yang berlebihan Dyrk 1A, dan banyak *cytosolic, cytoskeletal dan protein inti, termasuk factor transkripsi, phosphorilasi oleh Dyrk 1A,* menunjukan ekspresi berlebihan dari dyrk 1A adalah pusat deregulasi dari *multiple pathway* dalam perkembangan dan penuaan otak, dengan kerusakan structural dan fungsional termasuk retardasi mental dan demansia. Ekspresi yang berlebihan dari Dyrk 1A pada otak DS berkontribusi pada degenerasi neurofibrilasi onset cepat dan secara langsung melalui hiperphosphorilasi dari tau dan secara tidak langsung melalui phosphorilasi dari *alternative splicing factor* (ASF), menyebabkan ketidak seimbangan antara 3R-tau dan 4R-tau (Wegiel , 2011)

Hal-hal tersebut di atas berperanan dalam berbagai macam fungsi sel. Oleh karena terdapat di dalam inti sel dan sangat banyak terdapat di testis, otot dan sistim saraf pusat yang sedang berkembang, maka Dyrk 1A disebut juga minibrain (MNB) atau MNBH dan berfungsi untuk fosforilasi serin, treonin dan residu tirosin pada berbagai macam substrat yang terlibat dalam jalur sinyal antar sel yang meregulasi proliferasi sel.(Kentrup,1996)

Dyrk 1A merupakan gen yang berperanan dalam terjadinya gangguan belajar pada penderita sindrom Down. Terdapat 4 macam isoform dari gen Dyrk 1A yang dapat dihubungkan satu sama lain melalui beberapa kombinasi.

Pada manusia gen Dyrk 1 A terletak pada lengan kromosom 21q22.13.). Lokasi tersebut, yang mencakup kromosom 21 dengan ukuran 5,4 Mb dan mengandung sekitar 30 gen telah diketahui melalui penelitian korelasi fenotipe-genotipe pada penderita trisomi 21 parsial. Penelitian korelasi serupa pada penderita monosomi 21 parsial telah mendapatkan adanya lokasi dalam DSCR yang apabila dihilangkan dapat menyebabkan mikrosefali dan keterlambatan perkembangan. Lokasi tersebut berukuran 1,2 Mb dan mengandung 10 gen termasuk Dyrk 1 A.(Kida,2011)

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti lain didapatkan bahwa MBN atau Dyrk 1A memiliki pengaruh terhadap perkembangan sistim saraf pusat, seperti proliferasi, neurogenesis, diferensiasi neuron, kematian sel dan plastisitas sinap.(Tejedor, 2011) Overekspresi dari gen tersebut pada otak janin yang menderita sindrom Down mendukung beberapa hipotesis mengenai pengaruh gen MNB atau Dyrk 1A pada perkembangan neurodevelopmental yang mendasari terjadinya defisit kognitif pada penderita SD(Tejedor, 2011)

Salah satu protein yang ditranslasi DyrkIA adalah protein TAU dan APP yang berperanan dalam neurodegenerasi di otak (Park,2009,Kida,2011) berperanan dalam terjadinya abnormalitas struktur dan fungsi otak pada penderita sindrom Down.

Pada awal masa bayi DS terlihat perkembangan kognitif yang terlambat, yang berujung pada retardasi mental ringan-sedang dan penurunan *intelligence quotient* (IQ) sejak awal tahun pertama kehidupan hingga akhir masa kanak-kanak. Keterbasan dalam produksi, dan artikulasi bahasa sering menyebabkan

gangguan substansial. Pada masa dewasa, IQ pasien sindrom Down menetap, sampai onset awal dari kelainan neurohistopatologi yang menyerupai penyakit Alzheimer terlihat secara sistemik pada dekade keempat. Secara keseluruhan, pasien sindrom Down memperlihatkan defisit dalam kemampuan belajar serta dalam memori jangka pendek dan jangka panjang (Barkoukis, 2008).

Profil gangguan kognitif pada SD berbeda dari bentuk retardasi mental lainnya. Keterampilan bahasa ekspresif sering kali lebih tertinggal dibandingkan kemampuan bahasa reseptif dan kognitif secara umum. Penderita sindrom Down juga menunjukkan gangguan relatif dalam penggunaan tata bahasa. Mereka relatif lebih baik dalam keterampilan visuomotor, namun relatif lebih lemah dalam memori jangka pendek auditorik. (Barkoukis, 2008) Berbagai studi menunjukkan bahwa sindrom Down berhubungan dengan kemampuan memori verbal jangka pendek dan memori eksplisit jangka panjang yang lebih lemah. Adapun memori implisit relatif lebih sedikit terpengaruh (Vasconcelos,2004). Anak dengan retardasi mental ringan sampai sedang, biasanya mampu menguasai *milestone* dari motorik kasar dini pada waktu yang tepat. Namun pada sindrom Down, anak kadang-kadang telah menunjukkan keterlambatan dalam motorik kasar dini akibat hipotonia. (Barkoukis, 2008).

Diagnosis retardasi mental terutama sukar ditentukan pada anak yang berusia di bawah 3 tahun, mengingat instrumen pemeriksaan yang digunakan pada usia ini tidak berkorelasi baik dengan pemeriksaan IQ nantinya. Tes IQ formal pada usia sekolah dianggap lebih terpercaya dan mereflesikan kemampuan anak dalam jangka panjang. Menjelang waktu tersebut, sering kali digunakan diagnosis keterlambatan perkembangan global. Namun mengingat adanya gambaran

dismorfik pada sindrom Down, retardasi mental biasanya telah dicurigai semenjak masa bayi, sebelum keterlambatan perkembangan menjadi nyata. (Barkoukis, 2008).

Apabila dibandingkan penderita retardasi mental lainnya, anak dengan sindrom Down lebih jarang mengalami masalah tingkah laku dan psikiatrik. Pada masa anak sampai remaja, masalah yang mungkin dijumpai adalah *disruptive behavior disorder* dan *oppositional-defiant disorder*. Pada saat dewasa, mereka lebih rentan terhadap depresi, atau menunjukkan tingkah laku yang agresif. (Barkoukis, 2006).

Beberapa penelitian telah mendapatkan gen DYRK1A, pada Sindrom Down sebagai penyebab gangguan perkembangan kerusakan dan degenerasi onset cepat otak yang menyebabkan gangguan kecerdasan yang dapat diketahui dengan tingkat kecerdasan anak (IQ), walupun demikian hubungannya dengan kecerdasan sampai saat ini belum jelas. Dari masalah diatas penelitian ini dilakukan untuk menegetahui bagaimana hubungan gen DYRK1A dengan tingkat kecerdasan pada anak Sindrom Down.

Protein TAU adalah mikrotubulus yang mengandung fosforilasi Protein terutama terlokalisir di akson neuronal Susunan saraf pusat, bersifat mikrotubulus stabil. Protein Tau merupakan produk *alternative splicing* dari gene tunggal pada manusia di design oleh *MAPT (microtubule-assocated protein tau)* yang terletak pada chromosom 17. Fosforilasi dari TAU adalah proses metaboik dan penambahan grup phosphat melalui esterifikasinerhadap 3 asam amino yang berbeda seperti Serine (Ser),Theorine (Thr) dan Tyrosine (Tyr).. Fungsi dari protein Tau adalah, meregulasi microtubulus, mikrotubulus polimerasi, diameter

axonal, transport axonal, signaling pathways, formasi synap, regulasi plastcity dan lain-lain. (Medina M,2016; Cardenas,2012).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka disusun rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada polimorfisme gen Dyrk1A SNP rs2154545 dan SNP rs8132976 pada Sindrom Down
2. Apakah ada hubungan polymorfisme gen Dyrk1A SNP rs2154545 dengan derajat Retardasi Mental pada Sindrom Down
3. Apakah ada hubungan polimorfisme gen Dyrk1A SNP rs8132976 dengan deajat Retardasi Mental pada Sindrom Down
4. Apakah ada hubungan protein TAU yang dihasilkan gen Dyrk 1A dengan derajat Retardasi Mental pada Sindrom Down

1.3 Tujuan

I.3.1. Tujuan Umum: untuk menganalisis hubugan polimorfisme gen Dyrk I A **SNP** rs2154545 dan SNP rs8132976 dan protein TAU dengan derajat Retardasi Mental pada Sindrom Down

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Menganalisis polimorfisme gen DYRK 1A SNP rs2154545 dan SNP rs8132976 pada Sindrom Down
2. Menganalisis hubungan polimorfisme gen DYRK 1A SNP rs2154545 dengan derajat Retardasi mental pada Sindrom Down
3. Menganalisis hubungan polimorfisme gen DYRK 1A SNP rs8132976 dengan derajat Retardasi mental pada Sindrom Down

4. Menganalisis hubungan protein TAU dengan derajat Retardasi mental pada Sindrom Down.

1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi pada:

1.4.1 Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini sangat bermanfaat sebagai landasan teoritis mengenai polimorfisme Gen DYRK I A dalam patogenesis terjadinya gangguan fungsi otak dan manifestasi klinik Sindrom Down dan dampaknya terhadap keparahan Retardasi Mental pada anak. Kelainan ini dapat berakibat terjadinya percepatan kejadian Alzheimer pada Sindrom Down.

I.4.2. Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian dapat memberikan masukan bagaimana pentingnya Intervensi Stimulasi dini yang lebih terarah untuk meningkatkan kualitas hidup anak Sindrom Down, kalau bisa dapat dipikirkan untuk intervensi genetik.