

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Myasthenia gravis (MG) adalah kelainan autoimun spesifik organ yang umumnya dianggap disebabkan oleh serangan yang dimediasi antibodi terhadap *muscle nicotinic acetylcholine* dan reseptor di sambungan neuromuskular. Kelemahan otot ekstraokular dan penglihatan ganda terjadi pada sekitar 90% pasien MG dan merupakan keluhan utama pada sekitar 20% pasien, kondisi ini disebut *Myasthenia gravis* okular (OMG) (Gunji *et al.*, 1998). MG merupakan kondisi autoimun yang ditandai oleh kelemahan otot serta kelelahan, yang dipicu oleh aktivitas sel B dan terkait dengan antibodi yang mengincar reseptor asetilkolin, *Muscle-Specific Kinase*, *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4* atau agrin yang terdapat pada membran postsinaptik di simpang *neuromuscular* (Gilhus *et al.*, 2015).

Prevalensi MG berkisar antara 2,19% hingga 36,71% kasus per 100.000 populasi. Perkiraan ada sekitar 56.000-123.000 pasien di Eropa dan 60.000 di Amerika Serikat (Philips, 2003). Tingkat kejadian MG dilaporkan lebih tinggi pada wanita Afrika-Amerika (0,01 per 1.000 populasi/tahun) dibandingkan dengan wanita Kaukasia dan pria Kaukasia dan Afrika-Amerika (0,007-0,009 per 1.000 populasi/tahun), mungkin karena pre-disposisi pada populasi kulit hitam terhadap perkembangan penyakit autoimun (Peragallo *et al.*, 2016) .

Sebagaimana yang telah dijelaskan dalam Al-Quran terkait dengan Genetika dalam Surah QS. Az-Zumar 39: Ayat 6.

خَلَقَكُمْ مِنْ نَفْسٍ وَاحِدَةٍ ثُمَّ جَعَلَ مِنْهَا زَوْجَهَا وَانزَلَ لَكُمْ مِنَ الْأَنْعَامِ
 ثَمَنِيَّةً أَزْوَاجًا يَخْلُقَكُمْ فِي بُطُونِ أُمَّهَاتِكُمْ خَلْقًا مِنْ بَعْدِ خَلْقٍ فِي
 ظُلُمَاتٍ ثَلَاثٍ ذَلِكُمْ اللَّهُ رَبُّكُمْ لَهُ الْمُلْكُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ فَآيٍ تُصْرَفُونَ

Artinya : Dia menciptakan kamu dari diri yang satu (Adam) kemudian darinya Dia jadikan pasangannya dan Dia menurunkan delapan pasang hewan ternak untukmu. Dia menjadikan kamu dalam perut ibumu kejadian demi kejadian dalam tiga kegelapan. Yang (berbuat) demikian itu adalah Allah, Tuhan kamu, Tuhan yang memiliki kerajaan. Tidak ada tuhan selain Dia; maka mengapa kamu dapat dipalingkan? (QS. Az-Zumar 39: Ayat 6).

Berdasarkan analisis Bibliometrik terkait studi genomik pada *Myasthenia gravis* yang telah dilakukan dengan rentan waktu dari tahun 1969 sampai dengan 2023 menunjukkan peningkatan paling tinggi pada tahun 2022. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian terkait tema tersebut menarik untuk dilakukan. Selain itu, kolaborasi antar negara yang diperoleh menunjukkan kolaborasi antar negara didominasi oleh negara-negara maju seperti USA pada posisi pertama Itali. Untuk Asia didominasi oleh China dan Jepang. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia masih kurang berkontribusi dalam penelitian MG sehingga perlu peningkatan penelitian yang bertaraf internasional agar dapat bersaing dengan negara di Asia Tenggara maupun internasional.

Pengembangan obat baru umumnya bersifat jangka yang panjang membutuhkan waktu bertahun-tahun dan tidak sedikit dalam pengeluaran

biaya. Selain itu, tidak banyak tingkat keberhasilan dalam proses pengujian (Pushpakom *et al.*, 2018); (Parvathaneni *et al.*, 2019); (Berdigaliyev *et al.*, 2020). Pengembangan obat dapat dilakukan dengan berbagai cara diantaranya dengan mencari pendekatan alternatif, repurposing obat, strategi untuk menemukan indikasi baru untuk obat yang ada dengan menggunakan database yang tersedia (Durães *et al.*, 2018). Standar terapi lini pertama MG yaitu piridostigmin dan Prednison, Pyridostigmine, penghambat asetilkolinesterase sintetik, menghambat hidrolisis neurotransmitter asetilkolin di celah sinaptik. Efek samping dari Pyridostigmine yang paling umum terjadi adalah Efek samping gastrointestinal seperti kram perut, diare, dan perut kembung (Hanataka, 2005). Beberapa penelitian retrospektif telah memberikan bukti bahwa imunoterapi (termasuk pengobatan dengan kortikosteroid) dapat mengurangi risiko terjadinya MG generalisata pada pasien dengan MG okular (Kupersmith, 2003).

Salah satu aplikasi pendekatan *Drug Repurposing* adalah melibatkan identifikasi ulang obat yang sudah ada untuk kegunaan baru, yang sering kali terjadi setelah penelitian menyeluruh tentang efek obat tersebut pada penyakit lain, atau ketika adanya temuan tak terduga tentang efek samping yang menguntungkan pada penyakit lain (Roessler *et al.*, 2021). *Drug repurposing* dapat mempercepat pengembangan obat baru, mengurangi biaya dan waktu penelitian yang diperlukan untuk mengembangkan obat baru dari awal, dan meningkatkan ketersediaan terapi untuk penyakit yang sulit diobati (Pushpakom *et al.*, 2018).

Pada beberapa penelitian lainnya, menjelaskan penerapan kriteria anotasi fungsional untuk memprioritaskan gen yang berisiko terhadap kerentanan penyakit dan menemukan kandidat penggunaan obat baru pada berbagai penyakit, termasuk *chronic hepatitis B* (Irham *et al.*, 2022), *antidepressant* (Lesmana *et al.*, 2022), *asthma* (Adikusuma *et al.*, 2022), *atopic dermatitis* (Adikusuma, 2021), dan *colorectal cancer* (Irham, Wong, *et al.*, 2020). Salah satu penelitian dari Okada *et al.*, yang memperkirakan obat-obatan dapat digunakan kembali untuk rheumatoid arthritis dengan memanfaatkan gen risiko rheumatoid arthritis (Okada *et al.*, 2014). Pendekatan bioinformatika saat ini sangat jarang, mungkin dengan pendekatan ini hanya dapat mengintegrasikan antar database genomik antara lain Katalog GWAS, HaploReg Versi 4.2, GTEX portal untuk menemukan gen risiko terkait MG. Setelah ditemukan gen risiko tersebut maka di lanjutkan dengan mencari kandidat obat yang memengaruhi gen risiko terkait MG menggunakan sumber database *Uniprot*, *Drug Gene Interaction Database*, *DrugBank*, dan *ClinicalTrial.gov*. Kesimpulan dari penggunaan metode tersebut dalam penemuan obat baru dapat memanfaatkan informasi genetik untuk pengembangan obat baru. Oleh karena itu studi dengan memanfaatkan basis data genomik untuk menemukan potensi obat baru pada penyakit MG sangat diperlukan dengan melihat segi positif dengan tidak memakan banyak waktu dan menghemat biaya.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apa saja gen yang beresiko pada penyakit MG berdasarkan skoring enam kriteria anotasi?
- 1.2.2 Apa saja obat yang berpotensi digunakan pada MG berdasarkan skoring enam kriteria anotasi tertinggi ?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui gen yang beresiko pada penyakit MG berdasarkan skoring enam kriteria anotasi.
- 1.3.2 Untuk mengetahui obat-obat yang berpotensi digunakan pada MG berdasarkan skoring enam kriteria anotasi tertinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Memberikan informasi yang digunakan sebagai referensi dan literatur pertimbangan dalam pengembangan obat baru melalui pendekatan bioinformatika dengan memanfaatkan variasi genetik.
- 1.4.2 Memberikan informasi yang diharapkan dapat digunakan sebagai pendukung pada diagnosis klinik dengan menggunakan variasi genetik sebagai biomarker terhadap kerentanan MG dan gen yang beresiko terhadap MG sebagai target obat dalam alternatif pilihan