

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN YANG BERPOTENSI DAPAT
MENGINDUKSI EFEK SAMPING OBAT TUBERKULOSIS
DENGAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI



Oleh:

Baiq Octavia Zahwa Islami

2000023054

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN YANG BERPOTENSI DAPAT
MENGINDUKSI EFEK SAMPING OBAT TUBERKULOSIS
DENGAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam

Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta

Oleh:

Baiq Octavia Zahwa Islami

2000023054



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN YANG BERPOTENSI DAPAT
MENGINDUKSI EFEK SAMPING OBAT TUBERKULOSIS DENGAN
PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

Oleh:

Baiq Octavia Zahwa Islami

2000023054

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

Pada tanggal: 16 Maret 2024



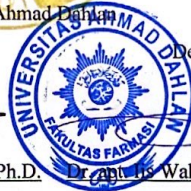
Mengetahui

Fakultas Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D.



Dekan

Dr. apt. Is. Wahyuningsih, M.Si.

Penguji:

1. apt. Lalu Muhammad Irham,
M.Farm., Ph.D
2. Dr.apt. Haafizah Dania, M.Sc.
3. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D.

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Baiq Octavia Zahwa Islami
NIM : 2000023054
Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi
Judul tugas akhir :
Identifikasi Variasi Gen Yang Berpotensi Dapat Menginduksi Efek Samping Obat
Tuberkulosis Dengan Pendekatan Bioinformatika

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, 21 Maret 2024



(Baiq Octavia Zahwa Islami)

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Baiq Octavia Zahwa Islami
NIM : 2000023054
Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi
Judul tugas akhir :
Identifikasi Variasi Gen Yang Berpotensi Dapat Menginduksi Efek Samping Obat
Tuberkulosis Dengan Pendekatan Bioinformatika

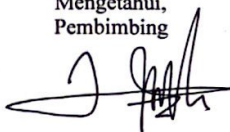
Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut:

- Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 21 Maret 2024

Mengetahui,
Pembimbing



apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm.,Ph.D

Mahasiswa



Baiq Octavia Zahwa Islami

PERSEMBAHAN

“Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan?”

(QS. Ar-Rahman: 16)

Dengan mengucapkan Alhamdulillah saya persembahkan sebuah karya tulis ilmiah ini untuk

Diri Sendiri

Teruntuk aku, terima kasih sudah mau bersabar dalam berkembang hingga saat ini. Maaf karena terkadang mengabaikan kebutuhanmu sendiri. Sekali lagi terima kasih untuk perjuanganmu selama ini, atas setiap waktu yang kamu habiskan, atas setiap langkah yang kamu ambil, dan atas ambisi serta mimpimu yang ingin kamu capai itu. Dengan segala perjalanan dan kegigihanmu, aku yakin kamu bisa melampaui harapanmu.

Mama dan Mamik

Untuk kedua orang tuaku, semua ini aku persembahkan untuk kalian yang tersayang. Terima kasih karena sudah mau bersabar dan tanpa menuntut apapun kepadaku. Aku ada di titik ini berkat kalian dan doa – doa kalian. Jangan pernah lelah untuk selalu *support* aku dan mendoakanku ya, sampai kapanpun aku tetap membutuhkannya. Maaf atas segala kekuranganku. Terima kasih karena telah menerimaku dalam segala keadaan. Sekali lagi terima kasih yang sebanyak-banyaknya untuk mama dan mamik. Aku sayang kalian selalu.

Adik – Adikku

Untuk adik – adikku yang tersayang, maaf kakak banyak kurangnya dalam merawat kalian. Tapi kakak janji akan mengusahakan yang terbaik untuk kalian semua di masa depan. Kakak ada di tahap ini juga berkat kalian. Semua tawa serta hangat yang kalian berikan. Kalian pasti akan jauh lebih hebat daripada kakak. Kakak yakin itu. Terimakasih sudah selalu menunggu kakak pulang. Aku sayang kalian selalu.

Keluarga Besar

Untuk keluarga besarku, terima kasih karena selalu mendoakanku yang terbaik. Terima kasih atas segala ucapan baik serta nasihat – nasihatnya. Terima kasih karena selalu memercayaiku. Aku sayang kalian selalu.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya untuk memungkinkan penulis menyelesaikan penelitian dan skripsinya dengan judul “Identifikasi Variasi Gen Yang Berpotensi Dapat Menginduksi Efek Samping Obat Tuberkulosis Dengan Pendekatan Bioinformatika”. Penulisan skripsi ini terstruktur memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Penulis memahami bahwa penyusunan Skripsi ini termasuk bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam konten ini dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Lalu Nur Hidayat Suharta, SH. M.Si. dan Baiq Erna Suzani, selaku orang tua yang telah memberikan dukungan moril maupun material sehingga dapat menyelesaikan studi dan penulisan Skripsi ini.
2. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm.,Ph.D., selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan bimbingan penuh, serta arahan dan masukan selama proses penelitian dan penulisan Skripsi ini.
3. Dr.apt. Haafizah Dania, M.Sc., selaku *Reviewer* dalam Seminar Proposal serta Penguji dalam Ujian Pendadaran yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan Skripsi ini.
4. apt. Lolita, M.Sc.,Ph.D., selaku Penguji dalam Ujian Pendadaran yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan Skripsi ini.
5. Dian Prasasti, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah mendukung saya selama menjalani masa kuliah serta penyusunan Skripsi ini.
6. apt. Ginanjar Zukhruf Saputri, M.Sc., selaku dosen yang telah membantu saya dalam penyusunan Skripsi ini.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
8. Serta teman – teman Anisa Devi Kharisma Wibowo, Muhammad Ma’ruf, dan Rahman S Sianu yang telah membantu penulis dalam penyusunan Skripsi ini.
9. Seluruh keluarga yang selalu memberikan dukungan serta nasihat selama studi dan penyusunan Skripsi ini.
10. Teman – teman S1 Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan angkatan 2020 yang banyak memberikan *support* selama menjalani studi S1 dan penyusunan Skripsi ini.

Semoga Allah SWT melimpahkan Rahmat-Nya kepada semua pihak yang sudah membantu. Penulis menyadari, bahwa Skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sekiranya dapat memperbaiki Skripsi ini. Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun pihak yang berkepentingan. Aamin yaa rabbal'aalamiin.

Yogyakarta, 21 Maret 2024

Penulis



Baiq Octavia Zahwa Islami

DAFTAR ISI

SAMPUL JUDUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES.....	v
PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Kajian Teori.....	6
1. Pengertian Tuberkulosis.....	6
2. Tanda dan Gejala.....	7
3. Etiologi dan Transmisi.....	8
4. Patogenesis.....	12
5. Diagnosis.....	17
6. Efek Samping Obat Tuberkulosis.....	20
7. Kejadian Efek Samping Obat Tuberkulosis.....	23
8. Pendekatan Bioinformatika.....	25
9. Konsep Dasar Farmakogenomik dan Farmakogenetik.....	28
10. <i>Database</i> PharmGKB.....	30
11. <i>Database</i> HaploReg v4.2.....	31

12. <i>Database Ensembl Genom Browser</i>	32
13. <i>Single nucleotide polymorphisms (SNP)</i>	32
B. Hasil Penelitian yang Relevan	34
C. Kerangka Berpikir	38
BAB III METODE PENELITIAN.....	39
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	39
B. Sampel.....	39
C. Sumber Data.....	39
D. Alat dan Bahan.....	40
E. Definisi Operasional.....	41
F. Langkah Kerja Penelitian	43
G. Analisis Data	44
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	45
A. Identifikasi Varian Genom yang Menginduksi Efek Samping Obat Tuberkulosis	50
B. Frekuensi Alel dari Variasi Gen dalam Populasi yang Berbeda.....	70
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	75
A. Kesimpulan	75
B. Saran.....	76
DAFTAR PUSTAKA	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Pemikiran Penelitian.....	38
Gambar 2. Langkah Kerja Penelitian.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil penelitian yang relevan	34
Tabel 2. Hasil PharmGKB, HaploReg v4.2 dan Pubmed database	51
Tabel 3. Frekuensi alel di berbagai populasi dan potensi kerentanannya terhadap kejadian efek samping obat TB	70
Tabel 4. SNP terkait efek samping OAT dan pengaruhnya pada tingkat protein .	73

DAFTAR SINGKATAN

TB	Tuberkulosis
SSP	Sistem Saraf Pusat
TB-MDR	<i>Tuberculosis Multi-drug Resistence</i>
ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>
AT-DILI	<i>Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury</i>
LTBI	<i>Latent Tuberculosis Infection</i>
PDIMs	<i>Phthiocerol dimycocerosate lipids</i>
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EON	<i>Ethambutol-induced Optic Neuropathy</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
ATD	<i>Anti-Tuberculosis Drugs</i>
NAT2	<i>N-acetyltransferase 2</i>
CYP	<i>Cytochrome</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
ATDH	<i>Anti-tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity</i>
MAFK	<i>Maf basic leucine zipper protein</i>
GSTP1	<i>Glutathione S-transferase P1</i>
BACH1	<i>BTB and CNC homology 1</i>
PXR	<i>Pregnane X Receptor</i>
FAM65B	<i>The Family With Sequence Similarity 65 Member</i>
NR1I2	<i>Nuclear Receptor Subfamily 1 Group I Member 2</i>
CUX2	<i>Cut-like homeobox 2</i>
AGBL4	<i>ATP/GTP-binding protein-like 4</i>

ABSTRAK

Mycobacterium tuberculosis merupakan penyebab dari penyakit tuberkulosis. Rejimen terapi TB dinilai kurang maksimal dan efektif karena memiliki potensi terjadinya ESO serius. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor genetik. Namun investigasi terkait variasi gen spesifik yang memengaruhinya belum banyak dilakukan. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi varian gen tersebut dengan pendekatan bioinformatika dan integrasi dengan beberapa *database* genomik yang *established*.

Identifikasi varian gen dilakukan dengan pemanfaatan *database* PharmGKB. Varian gen dari masing-masing obat dievaluasi menggunakan kategori *Level Of Evidence* 1A – 3. Selanjutnya kode gen divalidasi menggunakan HaploReg v4.2, kemudian dilakukan *Pubmed Literature Review* untuk mengetahui kerentanan varian gen. Lalu mengidentifikasi frekuensi alel tertinggi melalui *database* Ensembl.

Diperoleh 18 SNPs yang berpotensi menyebabkan efek samping OAT, yaitu *TNF* (rs1800629), *NOS2* (rs11080344), *NAT2* (rs1041983, rs1799929, rs1799931, rs4646244, rs1801280, rs1208, rs1799930), *MAFK* (rs4720833), *GSTP1* (rs1695), *BACH1* (rs2070401), *FAM65B* (rs10946737, rs10946739), *NR1I2* (rs2472677), *CUX2* (rs7958375), dan *AGBL4* (rs319952, rs393994). Frekuensi alel dari setiap varian kemudian dinilai pada populasi Afrika, Amerika, Eropa, dan Asia Tenggara.

Dari hasil yang diperoleh terdapat beberapa varian gen yang memiliki frekuensi tertinggi pada populasi Afrika (rs11080344, rs1041983, rs4720833, rs1695, rs2070401, rs7958375), Amerika (rs1799931), Eropa (rs1800629, rs1799929, rs1801280, rs10946739, rs2472677, rs319952, rs393994) dan Asia Tenggara (rs4646244, rs1208, rs1799930, rs10946737). Terdapat 2 SNP yang paling berisiko yaitu rs1799930 dan rs1208 yang mengkode gen *NAT2*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan *trend* semakin tinggi frekuensi alel semakin rentan suatu populasi terhadap terkenanya efek samping OAT. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi petunjuk sebagai *preliminary study* untuk *biomarker* pada suatu individu yang rentan terhadap efek samping OAT.

Kata Kunci : Tuberkulosis, Obat Tuberkulosis, Efek Samping, Varian Gen, Frekuensi Alel, Bioinformatik

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis is the cause of tuberculosis. The TB therapy regimen is considered less than optimal and effective because it has the potential for serious ESO. This can be caused by genetic factors. However, there has not been much investigation into the specific gene variations that influence it. Therefore, this research was carried out to identify these gene variants using a bioinformatics approach and integration with several established genomic databases.

Identification of gene variants was carried out using the PharmGKB database. The gene variants for each drug were evaluated using the Level Of Evidence category 1A – 3. Next, the gene code was validated using HaploReg v4.2, then a Pubmed Literature Review was carried out to determine the susceptibility of the gene variants. Then identify the highest allele frequency through the Ensembl database.

From this analysis, 18 SNPs were obtained that have the potential to cause OAT side effects, namely TNF (rs1800629), NOS2 (rs11080344), NAT2 (rs1041983, rs1799929, rs1799931, rs4646244, rs1801280, rs1208, rs1799930), MAFK (rs4720833), GSTP1 (rs1695), BACH1 (rs2070401), FAM65B (rs10946737, rs10946739), NR1I2 (rs2472677), CUX2 (rs7958375), and AGBL4 (rs319952, rs393994). The allele frequency of each variant was then assessed in African, American, European and Southeast Asian populations.

From the results obtained, there are several gene variants that have the highest frequency in African populations (rs11080344, rs1041983, rs4720833, rs1695, rs2070401, rs7958375), America (rs1799931), Europe (rs1800629, rs1799929, rs1801280, rs10946739, rs2472677, rs319952, rs393994) and Southeast Asia (rs4646244, rs1208, rs1799930, rs10946737). There are 2 SNPs that are most at risk, namely rs1799930 and rs1208 which code for the NAT2 gene. The results of this research show a trend that the higher the allele frequency, the more susceptible a population is to the side effects of OAT. It is hoped that this research can provide guidance as a preliminary study for biomarkers in individuals who are susceptible to OAT side effects..

Keywords: Tuberculosis, Tuberculosis Drugs, Side Effects, Gene Variants, Allele Frequency, Bioinformatics