

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Ulcerative Colitis (UC) merupakan suatu inflamasi kronik yang terjadi pada lapisan saluran cerna terutama pada rektum dan kolon (L. Du & Ha, 2020). Faktor penyebab UC meliputi gangguan genetik, kerusakan epitel usus, gangguan sistem imun, infeksi dan faktor lingkungan (Keshteli *et al.*, 2019). Penyakit yang berkepanjangan juga dapat menyebabkan komplikasi terjadinya kanker kolon (Welsh *et al.*, 2023). Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada 504 pasien kanker kolon memiliki riwayat UC selama 10 tahun sebesar 1% (95% *Confidence Interval* [CI], 0% – 2%), 20 tahun sebesar 3% (95% CI, 1% – 5%), dan 30 tahun sebesar 7% (95% CI, 4% – 10%) (Selinger *et al.*, 2014).

Prevalensi kasus UC di dunia sangat bervariasi diantaranya di benua Afrika tercatat angka tertinggi terjadi di Algeria sekitar 10,57/100.000 orang per tahun, benua Eropa tercatat angka tertinggi terjadi di Norwegia sekitar 505/100.000 orang per tahun (Ng *et al.*, 2017). Berdasarkan *The Japan Medical Data Center* (JMDC), negara Jepang (Asia) tercatat 56/100.000 orang (95% CI 5.0 – 98.0) dan di Amerika berdasarkan *The IBM Commercial Claims and Encounters* (CCAIE) tercatat 199.6/100.000 orang (95% CI 157.9 – 232.9) (Yamazaki *et al.*, 2023). Sementara, studi epidemiologi terkait UC di Indonesia masih jarang dilakukan. Berdasarkan laporan dari Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang

terdapat 176 orang pasien dengan diagnosis UC dan prevalensi UC pada rentan waktu 2010 sampai dengan 2014 sekitar 8,2% (Mustika *et al.*, 2016).

Standar terapi UC yaitu 5 – Aminosalisilat (Mesalamine dan Sulfasalazin) dan Kortikosteroid. Alternatif terapi yang dapat digunakan adalah Cyclosporine dan Tacrolimus (*Calcineurin Inhibitor*), Infliximab, Adalimumab, dan Golimumab (*Anti TNF-a*), Azathioprine dan Mercaptoprine (*anti Metabolit Purin*) dan Tofacitinib (*Janus Kinase Inhibitor*). Obat - obat ini digunakan pada kasus kekambuhan dengan terapi kortikosteroid (Burri *et al.*, 2020; Cohen & Rubin, 2021; Magro *et al.*, 2017; Spinelli *et al.*, 2022). Terdapat study yang menyatakan bahwa penggunaan Kortikosteroid seperti budesonide dan prednisolone tidak menunjukkan hasil yang signifikan dalam mencegah kekambuhan dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, penggunaan obat ini dalam jangka panjang memberikan risiko terjadinya efek samping (Ran *et al.*, 2021). Sehingga penggunaan terapi biologis yang *precision* menjadi terapi alternatif untuk kasus tersebut. Namun, beberapa pasien yang menggunakan terapi biologis pada kasus akut maupun terapi pemeliharaan tidak menunjukkan respon yang baik dalam mengatasi UC (Ma *et al.*, 2019).

Secara umum pengobatan terdahulu menggunakan pendekatan satu obat untuk semua pasien (*one dose fits all approach*) dalam mengobati penyakit tertentu. Hal ini menjadi permasalahan dikarenakan munculnya respon pada pasien yang berbeda dan berisiko terjadinya efek samping obat. Perbedaan ras, gender, variasi genetik, lingkungan, umur, komorbid dan lain-lain menjadi faktor yang berkontribusi dalam keberhasilan terapi. Pada era digital seperti sekarang telah memberikan kemudahan bagi peneliti untuk menemukan potensi kandidat obat untuk indikasi baru dari obat lama yang telah disetujui (*Drug Repositioning*) melalui pendekatan bioinformatika. Salah satu aplikasi pendekatan ini adalah identifikasi kandidat obat pada gen target tertentu dalam penentuan terapi yang tepat (*Precision Medicine*) sehingga tercapainya tepat obat (*right drug*) untuk tepat pasien (*right patient*) diwaktu yang tepat (*right time*) (Ramsey *et al.*, 2020). Database yang dapat digunakan dalam pendekatan ini adalah dengan menggunakan *Genomic-Wide Association Studies (GWAS) catalog database* untuk mengidentifikasi gen-gen yang berkontribusi dalam terjadinya UC (Naithani *et al.*, 2021).

Berdasarkan analisis Bibliometrik terkait Study Genomik pada UC yang kami lakukan dengan rentan waktu dari tahun 2000 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 kami peroleh menunjukkan kolaborasi antar Negara didominasi oleh negara-negara maju seperti Amerika

Serikat pada posisi pertama dan Eropa. Untuk Asia didominasi oleh Jepang dan China. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia masih kurang berkontribusi dalam kolaborasi antar negara dalam penelitian sehingga perlu peningkatan penelitian yang bertaraf internasional agar dapat bersaing dengan negara di Asia Tenggara maupun Internasional. Berdasarkan penjelasan di atas maka tujuan secara umum dari penelitian ini adalah untuk memberikan kontribusi peneliti dalam penulisan artikel terkait indentifikasi kandidat target obat untuk penyakit UC melalui pendekatan bioinformatika.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

- a. Apa saja variasi gen yang berisiko pada penyakit UC?
- b. Apa saja obat yang berpotensi digunakan pada UC melalui pendekatan informasi genomik?
- c. Bagaimanakah aksi farmakologi kandidat obat terhadap gen yang berhubungan dengan UC?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Untuk menentukan gen – gen yang berisiko pada penyakit UC.
- b. Untuk mengidentifikasi target obat yang berpotensi digunakan pada UC melalui pendekatan informasi genomik.
- c. Untuk mengetahui aksi farmakologi obat yang berpotensi terhadap gen target yang berhubungan dengan UC.

1.4 Manfaat Penelitian

Secara teori, penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dan literatur pertimbangan dalam pengembangan obat baru melalui pendekatan bioinformatika dengan memanfaatkan variasi genetik.

Secara praktik, penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pendukung pada diagnosis klinik dengan menggunakan variasi genetik sebagai biomarker terhadap kerentanan UC dan gen yang berisiko terhadap UC sebagai target obat dalam alternatif pilihan.