

**PEMETAAN PROFIL VARIASI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KANKER PAYUDARA DAN KERENTANANNYA PADA POPULASI
DUNIA DENGAN MENGGUNAKAN *DATABASE* GENOMIK**

SKRIPSI



Oleh:

Putri Dira Nabilla


2000023184

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

**PEMETAAN PROFIL VARIASI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KANKER PAYUDARA DAN KERENTANANNYA PADA POPULASI
DUNIA DENGAN MENGGUNAKAN *DATABASE* GENOMIK**

SKRIPSI



**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam
Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Sarjana Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan
Yogyakarta**

oleh:

Putri Dira Nabilla

2000023184

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2024

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**PEMETAAN PROFIL VARIASI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KANKER PAYUDARA DAN KERENTANANNYA PADA POPULASI
DUNIA DENGAN MENGGUNAKAN *DATABASE* GENOMIK**

Oleh:

Putri Dira Nabilla

2000023184

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada tanggal : 14 Mei 2024

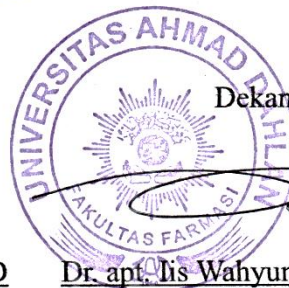
Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama



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

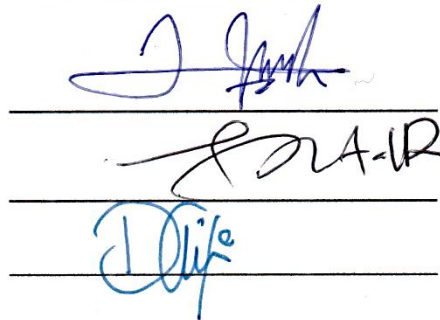
Dekan



Dr. apt. Lis Wahyuningsih, M.Si

Penguji:

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



PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Putri Dira Nabilla

NIM : 2000023184

Fakultas : Farmasi Program Studi : S-1 Farmasi

Judul tugas akhir :

Pemetaan Profil Variasi Gen yang Berhubungan dengan Kanker Payudara dan Kerentanannya pada Populasi Dunia dengan Menggunakan Database Genomik.

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 gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan dari pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang 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, 24 Mei 2024



(Putri Dira Nabilla)

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Putri Dira Nabilla

NIM : 2000023184

Fakultas : Farmasi Program Studi : S-I Farmasi

Judul tugas akhir :

Pemetaan Profil Variasi Gen yang Berhubungan dengan Kanker Payudara dan Kerentanannya pada Populasi Dunia dengan Menggunakan Database Genomik.

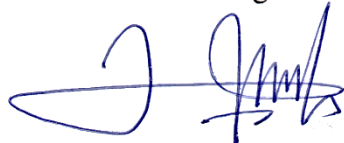
Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut:

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 24 Mei 2024

Mengetahui,
Pembimbing



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

Mahasiswa



Putri Dira Nabilla

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Maka sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya beserta kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.”

(Q.S. Al-Insyirah: 5-8)

Karya ini saya persembahkan untuk :

Orang tua tercinta

**Bapak Depirizon S.T dan Ibu Nopi Andriani A.Md. Kes., S.E., S.K.M.,
M.Kes.**

Terimakasih atas cinta, kasih sayang, doa, perhatian dan dukungan yang diberikan. Terimakasih telah menjadi orang tua hebat tanpa lelah untuk memberikan yang terbaik untuk anak-anakmu.

Adikku

**Natasya Ananda, Ripqiy Akbar Triandra, Alfathan Ariendra, dan Layla
Asyfa Rizon.**

Terimakasih atas dukungan, doa dan semangat dan cinta kasih yang telah diberikan.

Keluarga Besar

**Kakek Sopian Siabu, Nenek (alm) Nasudah, Bunda Dini, Tante, Paman dan
semua sepupu.**

Terimakasih telah memberikan doa dan semangat serta dukungan kepada saya untuk menyelesaikan skripsi ini.

Abangku

Muhammad Hasfar Asy'am

Terimakasih telah menemani, memberikan semangat, membantu dan menghibur saya sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik.

Teman dan Sahabat-sahabat baikku

**Aura Meylinda, Rapna Nabilasari, Keluarga Kontrakan Berkah, anak
Golongan 4, teman seperjuangan skripsi Nova dan Cipa, teman kelas
Farmasi '20B dan orang-orang baik yang tidak bisa disebutkan satu persatu.**

Terimakasih telah menjadi teman dan sahabat yang baik, terimakasih atas segala dukungan, saling menghibur dan selalu bersedia memberikan bantuan.

Almamaterku tercinta
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
Terimakasih.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah segala puji dan Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan Rahmat, hidayah, berkah dan karunia-Nya, sehingga peneliti dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul **“PEMETAAN PROFIL VARIASI GEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN KANKER PAYUDARA DAN KERENTANANNYA PADA POPULASI DUNIA DENGAN MENGGUNAKAN DATABASE GENOMIK SKRIPSI”**.

Penyusuna skripsi ini digunakan untuk melengkapi persyaratan dalam mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

Penulis sadar bahwa penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, dukungan, serta motivasi dari semua pihak yang terlibat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan, untuk itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT atas cinta dan kasih sayang-Nya yang telah memberikan kekuatan dan kemudahan.
2. Bapak Depirizon, S.T dan Ibu Novi Andriani, A.Md. Kes., S.K.M., S.E., M.Kes. selaku kedua orang tua dan Adik-adik; Natasya Ananda, Ripqiy Akbar Triandra, Alfathan Ariendra dan Laila Asyifa Rizon yang telah menjadi semangat penulis untuk mendapatkan gelar sarjana.
3. Bapak Prof. Dr. Muchlas, M.T., selaku Rektor universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
4. Ibu Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
5. Bapak apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu apt. Lolita M.Sc.,Ph.D sebagai dosen penguji I yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberi arahan, masukan dan koreksi dalam pengerjaan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Ibu apt. Haafizah Dania, M.Sc sebagai dosen penguji II yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberi arahan, masukkan dan koreksi dalam pengerjaan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. Prof. apt. Nurkhasanah S.Si., M.Si., Ph.D selaku dosen wali yang senantiasa sabar memberikan bimbingan, nasihat dan pengarahan akademik.

9. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan bekal ilmu dan pengalaman yang sangat berharga kepada penulis selama proses studi.
10. Seluruh laboran Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah mengizinkan dan membantu dalam mengoperasikan alat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
11. Seluruh karyawan Tata Usaha dan Perpustakaan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, kepada seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah banyak membantu dalam kelancaran penyusunan skripsi ini.
12. Seluruh keluarga besar penulis yang telah mendoakan serta mendukung dalam masa perkuliahan dari awal hingga kelulusan baik.
13. *Partner* penulis abang, terimakasih telah menemani dan meluangkan waktunya, mendengarkan keluh kesah, memberikan semangat, membantu dan menemani, memberikan dukungan, menghibur dalam kesedihan sehingga penulis terus maju untuk menyelesaikan skripsi ini.
14. Sahabat penulis Aura Meylinda, Zahira Shafa Nadia, Rafna Nabilasari, Dwiana Priharsanti dan sahabat seperjuangan skripsi Nova Setiawati dan Syifa Rakhmi.
15. Teman-teman Mba Dwiki, Mba Anisa, dan Mas Rahman yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.
16. Teman-teman seperjuangan perkuliahan yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan terbaik atas segala kebaikan dan senantiasa melimpahkan berkah serta karunia-Nya bagi semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan jatuh dari kata sempurna, karena sesungguhnya kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT.. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat tidak hanya untuk penulis, melainkan untuk pembaca pada umumnya dan berguna bagi dunia kefarmasian, Aamiin.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Yogyakarta, 24 Mei 2024



Putri Dira Nabilla

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan.....	4
D. Kegunaan penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kajian Teori.....	5
1. Kanker Payudara	5
2. Penatalaksanaan Terapi Kanker Payudara.....	11
3. Terapi Pembedahan Pada Kanker Payudara.....	12
4. Terapi Sistemik Pada Kanker	13
5. Variasi Gen	23
6. Konsep dasar genomik	25
B. Penelitian Yang Relevan.....	30
C. Kerangka Berpikir	34
BAB III METODE PENELITIAN	36
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	36
B. Sampel.....	36
C. Alat dan Bahan.....	37
D. Definisi Operasional.....	37
E. Prosedur Penelitian.....	38
F. Analisis Data	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	41

A. Identifikasi Variasi Gen Kanker Payudara	41
B. Ekspresi Gen Kanker Payudara Pada Jaringan Susu (<i>Mammary Tissue</i>) ..	42
C. Ekspresi SNP Kanker Payudara Pada Jaringan Lain	52
D. Frekuensi Alel dari Variasi Gen dalam Populasi Dunia	58
E. Obat atau Senyawa yang Menargetkan Gen Kanker Payudara.....	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	62
A. Kesimpulan	62
B. Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	64
LAMPIRAN.....	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Berpikir	34
Gambar 2. Prosedur Penelitian.....	38
Gambar 3. Persentase distribusi alel pada berbagai benua di dunia menggunakan database Ensembl.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel I. Klasifikasi Histologi Kanker Payudara (Klasifikasi WHO 2013)	6
Tabel II. Penelitian yang Relevan	30
Tabel III. Variant risk allele yang mengkode 10 gen.....	42
Tabel IV. Ekspresi gen kanker payudara di Jaringan Susu.....	44
Tabel V. Hasil eQTL Kanker Payudara dari basis data GTEx Portal.	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil GWAS catalog setelah SNP dengan <i>Odds Ratio</i> > 1 dan P-Value < 5 x 10 ⁻⁸ dikumpulkan, diperoleh 762 SNP	75
Lampiran 2. Ekspresi gen <i>PHLDA3</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	94
Lampiran 3. Ekspresi gen <i>DKK3</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	94
Lampiran 4. Ekspresi gen <i>SH2B3</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	95
Lampiran 5. Ekspresi gen <i>AKAP9</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	95
Lampiran 6. Ekspresi gen <i>ATXN7</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	96
Lampiran 7. Ekspresi gen <i>DCLRE1B</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	96
Lampiran 8. Ekspresi gen <i>CHEK2</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	97
Lampiran 9. Ekspresi gen <i>MCM8</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	97
Lampiran 10. Ekspresi gen <i>CCDC170</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	98
Lampiran 11. Ekspresi gen <i>ANKLE1</i> yang terkait dengan Kanker Payudara di jaringan susu manusia menurut Portal database GTEx.....	98
Lampiran 12. Frekuensi alel untuk SNP diperiksa dalam penelitian ini	99

DAFTAR SINGKATAN

GLOBOCAN	<i>Global Burden of Cancer</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
MBC	<i>Metastatic Breast Cancer</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer gene 2</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
eQTL	<i>Expression quantitative trait loci</i>
sQTL	<i>Splicing quantitative trait loci</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
BC	<i>Breast Cancer</i>
PHLDA3	<i>Pleckstrin homology like domain family A member 3</i>
p53	<i>Protein 53</i>
TNBC	<i>Tripel Negative Breast Cancer</i>
DBD	<i>DNA-Binding Domain</i>
Akt	<i>Protein Kinase b</i>
DKK3	<i>Dickkopf-related protein 3</i>
SH2B3	<i>SH2B adapter protein 3</i>

<i>AKAP9</i>	<i>A-kinase anchor protein 9</i>
<i>PKA</i>	<i>Protein Kinase A</i>
<i>DCLRE1B</i>	<i>DNA cross-link repair 1B</i>
<i>CHEK2</i>	<i>Checkpoint Kinase 2</i>
<i>CCDC170</i>	<i>Coiled-Coil Domain Containing 170</i>
<i>ANKLE1</i>	<i>Ankyrin Repeat And LEM Domain Containing 1</i>
mtDNA	Mitokondria DNA
NES	<i>Nomalized Enrichment Score</i>
<i>ALDH2</i>	<i>Aldehyde Dehydrogenase 2 family member</i>
BCA	<i>Breast Calcification Artery</i>
CAFs	<i>Cancer-associated Fibroblas</i>
<i>HDL-C</i>	<i>High-Density Lipoprotein-cholesterol</i>
CTA	<i>Cancer-testis Antigen</i>
<i>VEGFR2</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>

INTISARI

Kanker payudara adalah penyakit yang secara global menjadi penyebab kematian akibat kanker pada wanita. Salah satu faktor resiko dari penyakit kanker payudara adalah faktor genetik. Penemuan dan pelaporan jenis variasi gen spesifik SNPs dengan bentuk mutasi missense pada kanker payudara akan bermanfaat terhadap pengembangan dan penemuan obat baru melalui biomarker yang diperoleh. Sehingga, peneliti tertarik untuk mengidentifikasi jenis variasi gen yang berisiko terhadap kanker payudara dengan pemanfaatan *database* genomik.

Metode yang digunakan dalam penelitian adalah non eksperimental dengan memanfaatkan sumber data sekunder. Database genomik yang diakses dalam penelitian ini meliputi; *Genome Wide Association Studies (GWAS) Catalog*, *HaploReg v4.2*, *Genotype Tissue Expression (GTEx) Portal*, dan *Ensembl Genome Browser*.

SNP (*Singel Nucleotide Polymorphism*) terkait kanker payudara diperoleh melalui *database GWAS catalog* sebanyak 2728 SNP kemudian difilter dengan kriteria *Odds Ratio* > 1 dan *P-value* < 5×10^{-8} diperoleh 762 SNP (diakses pada 7/3/2024). Kemudian SNP diolah menggunakan *HaploReg v4.2* diperoleh 10 SNP yang missense (diakses pada 9/3/2024). Ekspresi gen pada jaringan susu dan jaringan lain yang mungkin berpengaruh dilihat menggunakan *GTEx Portal* (diakses pada 13/03/2024) dan persebaran alel pada populasi dunia dilihat pada *Ensembl* (diakses 18/03/2024).

Terdapat 10 lokasi alel yang *missense* yaitu rs3184504 (*SH2B3*), rs3206824 (*DKK3*), rs16991615 (*MCM8*), rs6929137 (*CCDC170*), rs35383942 (*PHLDA3*), rs6964587 (*AKAP9*), rs1053338 (*ATXN7*), rs17879961 (*CHEK2*), rs2363956 (*ANKLE1*), rs11552449 (*DCLRE1B*). Varian gen yang paling tinggi ekspresinya di jaringan susu adalah gen *PHLDA3* dan *DKK3*. Populasi beserta SNP diperkirakan paling rentan pada Afrika, Asia Timur dan Asia Selatan adalah rs3184504 (Alel C) serta pada Amerika dan Eropa adalah rs3206824 (Alel C). Diharapkan variasi gen tersebut dapat menjadi biomarker untuk mendeteksi risiko Kanker Payudara serta membantu dalam *personalized medicine* yaitu pendekatan yang menyesuaikan terapi obat dengan karakteristik genetik individu pasien Kanker Payudara.

Kata Kunci: Kanker Payudara, gen, genomik, SNP, variasi gen.

ABSTRACT

Breast cancer is a disease that globally is the cause of cancer deaths in women. One of the risk factors for breast cancer is genetic factors. The discovery and reporting of specific gene variations of SNPs with missense mutations in breast cancer will be useful for the development and discovery of new drugs through the biomarkers obtained. So, researchers are interested in identifying the types of gene variations that are at risk for breast cancer by using a genomic database.

The method used in the research is non-experimental by utilizing secondary data sources. Genomic databases accessed in this study include; Genome Wide Association Studies (GWAS) Catalog, HaploReg v4.2, Genotype Tissue Expression (GTEx) Portal, and Ensembl Genome Browser.

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) related to breast cancer was obtained through the GWAS catalog database of 2728 SNPs then filtered using the criteria of Odds Ratio > 1 and P-value < 5 x 10⁻⁸ to obtain 762 SNPs (accessed on 7/3/2024). Then the SNPs were processed using HaploReg v4.2 to obtain 10 missense SNPs (accessed on 9/3/2024). Gene expression in mammary tissue and other tissues that may have an influence is seen using the GTEx Portal (accessed on 13/03/2024) and the distribution of alleles in the world population is seen on Ensembl (accessed 18/03/2024).

There are 10 missense allele locations, namely rs3184504 (SH2B3), rs3206824 (DKK3), rs16991615 (MCM8), rs6929137 (CCDC170), rs35383942 (PHLDA3), rs6964587 (AKAP9), rs1053338 (ATXN7), rs17879 961 (CHEK2), rs2363956 (ANKLE1), rs11552449 (DCLRE1B). The gene variants with the highest expression in mammary tissue are the PHLDA3 and DKK3 genes. The population and SNP estimated to be most susceptible in Africa, East Asia and South Asia is rs3184504 (Allele C) and in America and Europe it is rs3206824 (Allele C). It is hoped that these gene variations can become biomarkers to detect the risk of breast cancer and help in personalized medicine, namely an approach that adapts drug therapy to the individual genetic characteristics of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, genes, genomics, SNP, gene variations.