

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN YANG MENYEBABKAN  
ALZHEIMER DENGAN MENGGUNAKAN *DATABASE*  
GENOMIK**

**SKRIPSI**



oleh:  
**Ramdani Safitri**  
1900023015

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA  
2023**

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN YANG MENYEBABKAN  
ALZHEIMER DENGAN MENGGUNAKAN *DATABASE*  
GENOMIK**

**SKRIPSI**

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



Oleh:  
**Ramdani Safitri**  
1900023015

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA  
2023**

# PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

## IDENTIFIKASI VARIASI GEN YANG MENYEBABKAN ALZHEIMER DENGAN MENGGUNAKAN *DATABASE* GENOMIK

Oleh:

**Ramdani Safitri**

1900023015

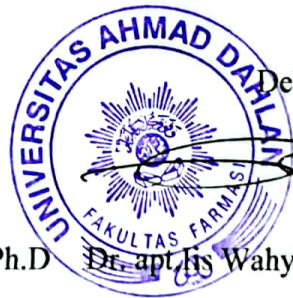
Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan  
Pada tanggal: 27 Maret 2023

Mengetahui  
Fakultas Farmasi  
Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama



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



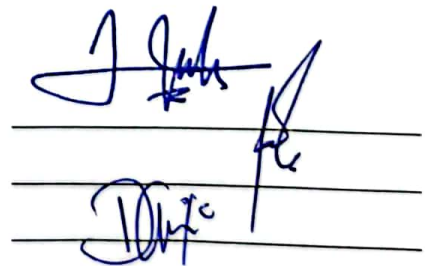
Dekan



Dr. apt. Hs Wahyuningsih, M.Si

Penguji

1. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D
2. apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc
3. apt. Haafizah Dania, M.Sc



## PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ramdani Safitri  
NIM : 1900023015  
Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi  
Judul tugas akhir : Identifikasi Variasi Gen yang Menyebabkan Alzheimer  
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 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. 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, 27 Maret 2023



Ramdani Safitri  
NIM 1900023015

## PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ramdani Safitri  
NIM : 1900023015  
Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi  
Judul tugas akhir : Identifikasi Variasi Gen yang Menyebabkan Alzheimer  
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:

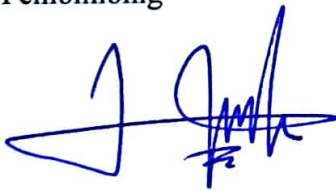
- Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 27 Maret 2023

Mengetahui:

Pembimbing



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

NIY.60160916

Mahasiswa



Ramdani Safitri

NIM.1900023015

## HALAMAN PERSEMBAHAN



*“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.”*  
(QS. Al-Insyirah: 5-8)

***Karya ini saya persembahkan untuk :***

### **Orang tua tercinta**

#### **Bapak Mashuri HMA dan Ibu Fatimah**

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

### **Saudaraku**

#### **Kakak Ardy Putra Utama, Kakak Faiza Nur Zamani, Kak Dewi Mayasari**

Terima kasih atas dukungan, doa dan semangat yang diberikan.

### **Keponakanku**

#### **Muhammad Radeska Armanovic**

Terima kasih karena kamu imut dan membahagiakan.

### **Teman dan Sahabat-sahabat baikku**

#### **Member Al-Faiq, Together Until Jannah, Rujak pelam squad, Kelas Gayeng Hokya, dan banyak orang-orang baik yang tidak bisa disebutkan satu persatu**

Terima kasih telah menjadi teman dan sahabat terbaik, terima kasih karena selalu ada untuk menemani, menghibur dan bersedia memberi bantuan dikala saya membutuhkannya.

### **Almamaterku tercinta**

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

## KATA PENGANTAR

*Alhamdulillah* puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah dan karunia-Nya, tak lupa pula shalawat dan salam senantiasa tercurah pada junjungan kita Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya sebagai sumber keteladanan bagi orang-orang yang mengharapkan ke ridhaan-Nya Skripsi yang berjudul “Identifikasi Variasi Gen yang Menyebabkan Alzheimer dengan Menggunakan *Database* Genomik ” disusun untuk melengkapi persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) Program Studi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini, tidak lepas dari bantuan, arahan, bimbingan, dukungan, masukan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan semua nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini
2. Bapak Mashuri HMA dan Ibu Fatimah selaku kedua orang tua saya yang telah menjadi semangat saya untuk mendapatkan gelar sarjana.
3. Dr. Muchlas Arkanuddin, M.T., selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
4. Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
5. apt. Lalu Muhammad Irham, M. Farm., Ph. D selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan banyak waktunya untuk memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. apt. Imaniar Noor Faridah S. Farm., M. Sc sebagai dosen penguji I yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberi arahan, masukan dan koreksi dalam pengerjaan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
7. apt. Haafizah Dania, M.Sc sebagai dosen penguji II yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberi arahan, masukan dan koreksi dalam pengerjaan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. apt. Aprilia Kusbandari, M.sc., 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 penulisselama proses studi,
10. Seluruh laboran yang ada di laboratorium fakultas farmasi yang telah mengizinkan dan membantu dalam mengoperasikan alat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. 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.
11. Orang tua dan seluruh keluarga besar yang telah mendoakan serta mendukung dalam menjalankan penelitian.
12. Teman-teman seperjuangan Farmasi UAD 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 jauh dari kata sempurna, karena sesungguhnya kesempurnaan hanyalah milik Allah semata. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat tidak hanya untuk penulis, melainkan juga untuk pembaca pada umumnya dan berguna bagi dunia kefarmasian, aamiin.

*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.*

Yogyakarta, 27 Maret 2023

  
Ramdani Safitri



## DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI .....	iii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT .....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK .....	xiv
<i>ABSTRACT</i> .....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan.....	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Kajian Teori.....	5
1. Alzheimer .....	5
a) Definisi.....	5
b) Klasifikasi.....	5
c) Epidemiologi.....	6
d) Etiologi.....	8
e) Patologi .....	9
f) Faktor Risiko Alzheimer.....	10
2. Pengobatan Alzheimer.....	12
3. Variasi Gen.....	13
4. <i>Database</i> Genomik.....	15
a) <i>Genome-wide association studies (GWAS) catalog</i> .....	15

b) <i>Haploreg v4.1</i> .....	16
c) <i>Genotype Tissue Expression Project (GTEx) Portal</i> .....	17
d) <i>Ensembl</i> .....	17
B. Penelitian yang Relevan .....	18
C. Kerangka Berpikir .....	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	23
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	23
B. Sampel .....	23
C. Alat dan Bahan .....	24
D. Definisi Operasional.....	24
E. Prosedur Penelitian.....	26
F. Analisis Data .....	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	29
A. Identifikasi Variasi Gen Alzheimer.....	29
B. Ekspresi Gen Alzheimer Pada Jaringan Otak.....	31
C. Ekspresi SNP Alzheimer Pada Jaringan Lain .....	34
D. Frekuensi Alel Dalam Populasi yang Berbeda.....	38
E. Obat atau Senyawa yang Menargetkan Gen Alzheimer.....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	45
LAMPIRAN .....	51

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka berpikir.....	21
Gambar 2. Prosedur penelitian.....	26
Gambar 3. Persentase distribusi alel pada berbagai benua di dunia menggunakan <i>database Ensembl</i> .....	39

## DAFTAR TABEL

Tabel I. Hasil penelitian yang relevan.....	18
Tabel II. <i>Variant risk</i> alel yang mengkode gen Alzheimer yang memiliki bentuk mutasi <i>missense</i> .....	30
Tabel III. Ekspresi gen yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak bagian hipokampus manusia menurut <i>database GTEx Portal</i> .....	31
Tabel IV. Hasil eQTL Alzheimer dari basis data <i>GTEx Portal</i> .....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil GWAS <i>catalog</i> setelah SNP dengan odds ratio >1 dan P-Value < 5 x 10 <sup>-8</sup> dikumpulkan, serta SNP duplikasi dihilangkan, diperoleh 278 SNP.....	51
Lampiran 3. Ekspresi gen <i>APOE</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	59
Lampiran 4. Ekspresi gen <i>ATP5C1</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	59
Lampiran 5. Ekspresi gen <i>TOMM40</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	60
Lampiran 6. Ekspresi gen <i>LAMB2</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	60
Lampiran 7. Ekspresi gen <i>TREM2</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	61
Lampiran 8. Ekspresi gen <i>MTMR2</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	61
Lampiran 9. Ekspresi gen <i>LRRN2</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	62
Lampiran 10. Ekspresi gen <i>BCL3</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	62
Lampiran 11. Ekspresi gen <i>PLCG2</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	63
Lampiran 12. Ekspresi gen <i>NKPD1</i> yang terkait dengan Alzheimer di jaringan otak manusia menurut <i>Portal database GTEx</i> .....	63
Lampiran 13. Frekuensi alel untuk SNP diperiksa dalam penelitian ini.....	64

## ABSTRAK

Alzheimer adalah penyakit yang umum terjadi di dunia. Alzheimer adalah penyakit degeneratif yang mempengaruhi saraf otak pada bagian hipokampus yang berakibat pada matinya sel-sel di dalam otak. Salah satu faktor resiko dari Alzheimer adakah faktor genetik, keragaman genetik yang ada diantara individu atau populasi disebut variasi gen. Salah satu variasi gen yang umum dilaporkan yaitu dalam bentuk *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Jenis variasi gen yang bersifat mutan terhadap patogenesis Alzheimer masih terbatas. Sehingga peneliti tertarik untuk mengidentifikasi jenis variasi gen yang berisiko terhadap Alzheimer dengan pemanfaatan *database* genomik.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah observasional secara deskriptif dengan memanfaatkan sumber data sekunder. Peneliti melakukan integrasi *database* genomik yang dapat diakses dalam hal ini *Genome-wide association studies (GWAS) catalog*, *Haploreg v4.1*, *Genotype Tissue Expression (GTEx Portal)*, dan *Ensembl Genome Browser*.

SNP terkait Alzheimer diperoleh melalui *database GWAS catalog* sebanyak 1976 SNP kemudian difilter dengan kriteria *odds ratio* >1 dan *P-Value* < 5 x 10<sup>-8</sup>, serta SNP duplikasi dihilangkan, diperoleh 278 SNP kemudian masing masing diolah menggunakan *Haploreg v4.1* diperoleh 11 SNP yang *missense*. Ekspresi gen dilihat menggunakan *GTEx Portal*, dan persebaran alel pada populasi dunia dilihat pada *Ensembl*.

Terdapat varian *missense* rs114036675 (*BCL3*), rs7412 (*APOE*), rs3824874 (*MTMR2*), rs34759087 (*LAMB2*), rs11588857 (*LRRN2*), rs139967528 (*ATP5C1*), rs142412517 (*TOMM40*), rs28469095 (*NKPD1*), rs72824905 (*PLCG2*), rs143332484 (*TREM2*), dan rs769452 (*APOE*), variasi gen yang paling tinggi ekspresinya di otak bagian hipokampus adalah *APOE* dan *ATP5C1*. Populasi beserta SNP yang diperkirakan paling rentan adalah Afrika (rs7412), Eropa dan Amerika (rs3824874), Asia Selatan dan Asia Timur (rs11588857). Diharapkan variasi gen tersebut dapat menjadi biomarker untuk mendeteksi risiko alzheimer serta membantu dalam *personalized medicine* yaitu pendekatan yang menyesuaikan terapi obat dengan karakteristik genetik individu pasien Alzheimer.

Kata Kunci: Alzheimer, gen, genomik, SNP, Variasi gen

## **ABSTRACT**

*Alzheimer's is a common disease in the world. It is a degenerative disease which affects the nerves of the brain in the hippocampus; which in turn demolishes the brain-cells. One of the risk factors for it is genetic factors, precisely gene variation. Furthermore, one of the commonly reported gene variations is in the form of Single Nucleotide Polymorphism (SNP). The gene variations types which are mutants in Alzheimer's pathogenesis are still limited. Therefore, the researcher wants to identify the types of gene variations which prone to Alzheimer's, namely by using genomic databases.*

*The method used in this research is descriptive observational, namely by using secondary data sources. The researcher integrates the genomics and bioinformatics databases; which in this case include Genome-wide association studies (GWAS) catalog, Haploreg v4.1, Genotype Tissue Expression (GTEx Portal), and Ensembl Genome Browser.*

*Through the GWAS catalog database of 1976 SNP (after being filtered odds ratio  $>1$  dan  $P\text{-Value} < 5 \times 10^{-8}$ , no duplicate), 278 SNPs related to Alzheimer's are obtained. They are then processed with Haploreg v4.1, in which the result shows 11 missense allele locations. Meanwhile, the gene expression is examined with GTEx Portal, whereas the alleles' distribution in the world's population examined in the Ensembl shows a diverse distribution.*

*This research indicates that the missense variants of rs114036675 (BCL3), rs7412 (APOE), rs3824874 (MTMR2), rs34759087 (LAMB2), rs11588857 (LRRN2), rs139967528 (ATP5C1), rs142412517 (TOMM40), rs28469095 (NKPD2), rs143332484 (TREM2), and rs769452 (APOE), the gene variations with the highest expression in the hippocampal brain were APOE and ATP5C1. Populations and SNPs that are estimated to be the most vulnerable are Africa (rs7412), Europe and America (rs3824874), South Asia and East Asia (rs11588857). It is hoped that these gene variations can become biomarkers for detecting Alzheimer's risk and help in personal medicine, namely approaches that adapt drug therapy to the individual genetic characteristics of Alzheimer's patients..*

*Keywords: Alzheimer's, genes, genomics, SNP, gene variations.*