

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN PADA PENYAKIT ASMA
DENGAN MENGGUNAKAN BEBERAPA *DATABASE*
GENOMIK
SKRIPSI**



Oleh:
SELVI MAULIDIA
1900023177

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2023**

**IDENTIFIKASI VARIASI GEN PADA PENYAKIT ASMA
DENGAN MENGGUNAKAN BEBERAPA *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:
Selvi Maulidia
1900023177

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2023**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

IDENTIFIKASI VARIASI GEN PADA PENYAKIT ASMA DENGAN MENGGUNAKAN BEBERAPA *DATABASE* GENOMIK

Oleh:

Selvi Maulidia

1900023177

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

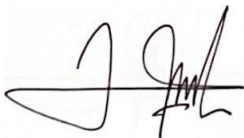
Pada tanggal:

Mengetahui

Fakultas Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama



apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D
NIY. 60160916



Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si
NIY. 60970157

Penguji

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

2. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D.

3. apt. Haafizah Dania, M.Sc.



PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Selvi Maulidia

NIM : 1900023177

Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi

Judul tugas akhir :

Identifikasi Variasi Gen Pada Penyakit Asma dengan Menggunakan Beberapa 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.
4. Dalam karya ini saya 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 Juni 2023



Selvi Maulidia

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Selvi Maulidia

NIM : 1900023177

Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi

Judul tugas akhir :

Identifikasi Variasi Gen Pada Penyakit Asma dengan Menggunakan Beberapa 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 (beri tanda pada kotak):

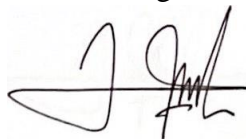
Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan

Demikin pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 24 Juni 2023

Menyetujui:

Pembimbing



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

NIY. 60160916

Mahasiswa



Selvi Maulidia

NIM. 190023177

HALAMAN PERSEMBAHAN

”Barang siapa bertakwa kepada Allah maka Dia akan menjadikan jalan keluar baginya, dan memberinya rezeki dari jalan yang tidak ia sangka, dan barang siapa yang bertawakal kepada Allah maka cukuplah Allah baginya, Sesungguhnya Allah melaksanakan kehendak-Nya, Dia telah menjadikan untuk setiap sesuatu kadarnya.”

(Ath-Thalaq:2-3)

Kupersembahkan karya ini untuk:

Allah SWT

Berkat rahmat yang diberikan oleh Allah SWT skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Ibu dan Bapak (Preddi Suryadi dan Mas Betty)

Terima kasih atas dukungan yang dapat menuntunku sampai pada tahap ini dan selalu memberikan dukungan, semangat, nasihat, serta doa yang tiada henti.

Kakaku, Rery Satya Anggara

Yang selalu memberikan dukungan dan semangat ketika menyelesaikan skripsi ini.

Teman-teman dan sahabat baikku, serta orang-orang baik yang tidak bisa disebutkan satu persatu

Terima kasih telah menjadi sahabat terbaik, terima kasih atas kebersamaan, dan semangat yang diberikan selama ini.

Almamaterku UAD

KATA PENGANTAR

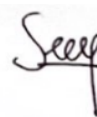
Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul "Identifikasi Variasi Gen Pada Penyakit Asma dengan Menggunakan *Database* Genomik". Penulis bersyukur mampu menyelesaikan skripsi serta menyadari dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan dan rintangan yang penulis hadapi namun pada akhirnya dapat menyelesaikan berkat kesabaran, kekuatan, dan kemudahan yang diberikan oleh Allah SWT. Penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang terkait yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, terutama kepada:

1. Dr. Muchlas, M.T., selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
2. Dr. apt. Iis Wahyuningsih., M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
3. Apt. Lalu Muhammad Irham, M. Farm., Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Skripsi, terimakasih atas segala bimbingan, arahan, masukan, serta dukungan dalam proses penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Apt. Lolita, M.Sc., selaku Dosen Penguji I dan (Nama Penguji II) selaku Dosen Penguji II yang telah bersedia memberikan kritik, saran, dan masukan sehingga skripsi ini bisa menjadi lebih baik
5. Dr. apt. Wahyu Widyaningsih, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses perkuliahan.
6. Dosen, staff, karyawan, dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan ilmu selama perkuliahan
7. Kedua orang tua Preddi Suryadi S.P dan Mas Betty, serta Rery Satya Anggara selaku saudara kandung. Terimakasih telah memberikan dukungan, semangat, serta doa untuk penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu sehingga skripsi ini dapat terselesaikan

Penulis menyadari dalam penulisan skripsi masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan bagi penulis dan pembaca. *Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Yogyakarta, 24 Juni 2023



Selvi Maulidia

DAFTAR ISI

HALAMAN COVER	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALPENGESEHAN SKR IPSI	iii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	iv
PENYATAAN PERSETUJUAN AKSES	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kajian Pustaka	5
B. Penelitian Relevan	18
C. Kerangka Pikir	20
BAB III METODE PENELITIAN	22
A. Rancangan Penelitian.....	22
B. Pengumpulan Data	22
C. Sampel Data	23
D. Prosedur Penelitian	23
E. Analisis Data	24
F. Definisi Operational.....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
A. Identifikasi variasi gen/SNPs pada penyakit asma.....	26
B. Ekspresi gen yang berkaitan pada penyakit Asma di berbagai jaringan	30
C. Korelasi antara ekspresi variasi gen dengan eQTL.....	39
D. Frekuensi alel dari variasi gen dalam populasi yang berbeda.....	41

E. Gen Asma yang dapat menargetkan beberapa obat	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	46
A. Kesimpulan	46
B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Asma	5
Gambar 2. Kerangka Berpikir	21
Gambar 3. Ekspresi gen <i>TESPA1</i> pada rs62623446 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia.....	34
Gambar 4. Ekspresi gen <i>NOD2</i> pada rs2066844 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia	35
Gambar 5. Ekspresi gen <i>TLR1</i> pada rs5743618 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia	35
Gambar 6. Ekspresi gen <i>SHARPIN</i> pada rs34173062 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia.....	36
Gambar 7. Ekspresi gen <i>ZDHHC2</i> pada rs11539209 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia.....	36
Gambar 8. Ekspresi gen <i>GSDMB</i> pada rs2305479 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia	37
Gambar 9. Ekspresi gen <i>COL16A1</i> pada rs2228552 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia.....	37
Gambar 10. Ekspresi gen <i>IL13</i> pada rs20541 yang terkait dengan Asma pada jaringan manusia	38
Gambar 11. Frekuensi alel variasi gen asma pada beberapa populasi dunia	42

DAFTAR TABEL

Tabel I. Hasil Penelitian yang Relevan.....	18
Tabel II. Variasi gen pada asma yang mengkode gen.....	27
Tabel III. Ekspresi genotip variasi gen pada SNPs	40
Tabel IV. Frekuensi alel dari variasi gen dalam beberapa populasi.....	41

INTISARI

Asma adalah penyakit inflamasi kronis saluran napas, di mana proses inflamasi ditandai dengan mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk, terutama pada malam atau dini hari. Ada banyak faktor yang mempengaruhi kejadian pada asma, salah satunya adalah faktor genetik. Secara umum, faktor genetik dapat memberikan kita informasi terkait mekanisme molekuler yang berisiko terhadap patogenesis asma. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi jenis variasi gen dan jaringan yang berpengaruh terhadap penyakit asma, selain itu juga penelitian ini untuk mengetahui distribusi frekuensi alel dengan menggunakan beberapa database genomik.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah integrasi genomik dengan memanfaatkan sumber data sekunder. Peneliti menggunakan database genomik yang dapat yaitu *Genome-wide association studies (GWAS) catalog*, *Haploreg v4.1*, *Genotype Tissue Expression (GTEx Portal)*, dan *Ensembl Genome Browser* untuk menentukan variasi gen dan profil ekspresi gen pada penyakit asma. Kata kunci yang digunakan dalam database yaitu “Asma”. Dalam penelitian ini kriteria inklusi SNP dari penyakit asma ditetapkan dengan SNP missense dengan $p\text{-value} < 10^{-8}$ dan $\text{odd ratio} > 1$.

Penelitian ini mendapatkan 8 SNP yaitu rs62623446, rs2066844, rs5743618, rs34173062, rs11539209, rs2305479, rs2228552, dan rs20541 masing-masing mengkodekan gen *TESPA1*, *NOD2*, *TLR1*, *SHARPIN*, *ZDHHC2*, *GSDMB*, *COL16A1*, dan *IL13* memiliki bentuk mutasi *missense*. Variasi gen yang didapatkan memiliki ekspresi di jaringan otak, adiposa, jantung, paru-paru, kulit, dan ovarium.

Jaringan yang paling tinggi ekspresinya di paru-paru adalah *TLR1* dan *IL13*. Distribusi frekuensi alel dari semua SNP paling tinggi ada di populasi Eropa. Sehingga populasi Eropa menjadi populasi yang relatif rentan terhadap asma. Gen *IL13* merupakan gen yang *druggable* sehingga menjadi target obat yang potensial untuk penyakit asma.

Kata kunci: Asma, Gen, *Single Nucleotide Polymorphism*, *GWAS Catalog*

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, where the inflammatory process is characterized by wheezing, shortness of breath, chest heaviness and coughing, especially at night or early in the morning. There are many factors that influence the incidence of asthma, one of which is genetic. In general, genetic factors can provide us with information related to molecular mechanisms that are at risk for asthma pathogenesis. This study aims to identify the types of gene and tissue variations that affect asthma, as well as to determine the distribution of allele frequencies using several genomic databases.

The method used in this research is genomic integration by utilizing secondary data sources. Researchers use genomic databases that can be Genome-wide association studies (GWAS) catalog, Haploreg v4.1, Genotype Tissue Expression (GTEx Portal), and Ensembl Genome Browser to determine gene variation and gene expression profiles in asthma disease. The keyword used in the database is "Asthma". In this study, the inclusion criteria for SNPs from asthma disease were set with missense SNPs with p-value $< 10^{-8}$ and odd ratio > 1 .

This study found 8 SNPs namely rs62623446, rs2066844, rs5743618, rs34173062, rs11539209, rs2305479, rs2228552, and rs20541 each encoding TESPA1, NOD2, TLR1, SHARPIN, ZDHHC2, GSDMB, COL16A1, and IL13 genes have missense mutations. The obtained gene variations have expression in brain, adipose, heart, lung, skin, and ovary tissues.

The most highly expressed tissues in the lung were TLR1 and IL13. The allele frequency distribution of all SNPs was highest in the European population. Therefore, European populations are relatively susceptible to asthma. The IL13 gene is a druggable gene, making it a potential drug target for asthma.

Keywords: *Asthma, Genes, Single Nucleotide Polymorphism, GWAS Catalog*