

SKRIPSI

**PEMANFAATAN *DATABASE* GENOMIK UNTUK MENGIDENTIFIKASI
VARIASI GENETIK PASIEN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*
(SLE) DENGAN PENDEKATAN BIOINFORMATIK**



Oleh :
Sofia Hasani
2019E1C054

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
Pada Program Studi S1 FARMASI Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Mataram

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM
MATARAM
TA 2023**

**LEMBAR PENGESAHAN DOSEN PEMBIMBING
SKRIPSI**

Judul

**Pemanfaatan *Database* Genomik untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik
Pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dengan Pendekatan
Bioinformatik**

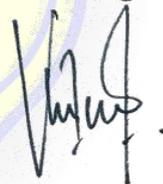
Oleh :

**Sofia Hasani
2019E1C054**

Menyetujui,

Dosen Pembimbing Pertama

Dosen Pembimbing Kedua



(Apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D)

(Apt. Baiq Leny Nopitasari., M.Farm)

NIDN. 0028058901

NIDN. 0807119001

**SKRIPSI INI TELAH DISEMINARKAN DAN DIUJI OLEH TIM
PENGUJI PADA RABU, 07 JUNI 2023**

OLEH DEWAN PENGUJI

Ketua
apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D
NIDN. 0028058901

()

Anggota 1
apt. Anna Pradiningsih, M.Sc
NIDN. 0430108803

()

Anggota 2
apt. Baiq Leny Nopitasari, M.Farm
NIDN. 0807119001

()

Mengetahui,
Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Mataram

Dekan,


apt. Nurul Qiyaam, M.Farm.Klin
NIDN. 0827108402

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : **Sofia Hasani**
Tempat, tanggal lahir : **Sorong, 26 Juni 2001**
NIM : **2019E1C054**
Program Studi : **S1 Farmasi**
Fakultas : **Fakultas Ilmu Kesehatan**
Judul Skripsi : **Pemanfaatan *Database* Genomik untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik Pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dengan Pendekatan Bioinformatik**

Dengan ini saya menyatakan yang sebenarnya:

1. Bahwa naskah skripsi ini benar-benar orisinal dan baru, dibuat oleh saya sendiri;
2. Bahwa saya tidak menjiplak karya ilmiah milik orang lain;
3. Bahwa naskah ini sepengetahuan saya belum ada yang membuat atau telah dipublikasikan atau pernah ditulis dan/atau diterbitkan oleh orang lain;
4. Bahwa setiap pendapat orang lain yang saya kutip, selalu saya cantumkan sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila pernyataan saya tidak benar dan dikemudian hari ternyata ada pihak lain yang mengklaim sebagai tulisannya yang saya jiplak, maka saya akan mempertanggungjawabkan sendiri tanpa melibatkan dosen pembimbing dan/atau Program Studi S1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram dan saya bersedia menerima sanksi akademis berupa dicabutnya predikat kelulusan/gelar kesarjanaannya.

Mataram, 03 Agustus 2023

Yang membuat pernyataan,



Sofia Hasani
NIM. 2019E1C054



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM
UPT. PERPUSTAKAAN H. LALU MUDJITAHID UMMAT

Jl. K.H.A. Dahlan No.1 Telp.(0370)633723 Fax. (0370) 641906 Kotak Pos No. 108 Mataram
Website : <http://www.lib.ummat.ac.id> E-mail : perpustakaan@ummat.ac.id

SURAT PERNYATAAN BEBAS
PLAGIARISME

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Mataram, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sofia Hasani
NIM : 2019E1C05A
Tempat/Tgl Lahir : Sorong, 26 Juni 2001
Program Studi : S-1 Farmasi
Fakultas : Fakultas Ilmu Kesehatan (FIK)
No. Hp : 081 338 817 230
Email : sofiahsn334@gmail.com

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Skripsi/KTI/Tesis* saya yang berjudul :

"Pemanfaatan Database Genomit untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik
Pasien Systemic Lupus Erythematosus (SLE) dengan Pendekatan Bioinformatik"

Bebas dari Plagiarisme dan bukan hasil karya orang lain. 17%

Apabila dikemudian hari ditemukan seluruh atau sebagian dari Skripsi/KTI/Tesis* tersebut terdapat indikasi plagiarisme atau bagian dari karya ilmiah milih orang lain, kecuali yang secara tertulis disitasi dan disebutkan sumber secara lengkap dalam daftar pustaka, saya **bersedia menerima sanksi akademik dan/atau sanksi hukum** sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Muhammadiyah Mataram.

Demikain surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya tanpa ada paksaan dari siapapun dan untuk dipergunakan sebagai mana mestinya.

Mataram, 01 Agustus 2023

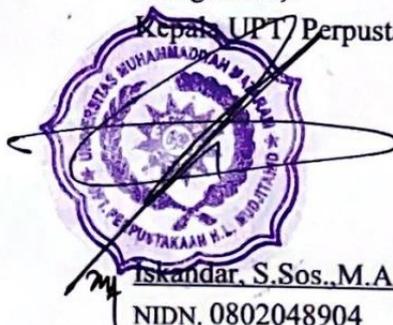
Penulis



Sofia Hasani
NIM. 2019E1C05A

Mengetahui,

Kepala UPT Perpustakaan UMMAT



Iskandar, S.Sos., M.A., Uly
NIDN. 0802048904

*pilih salah satu yang sesuai



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM
UPT. PERPUSTAKAAN H. LALU MUDJITAHID UMMAT

Jl. K.H.A. Dahlan No.1 Telp.(0370)633723 Fax. (0370) 641906 Kotak Pos No. 108 Mataram

Website : <http://www.lib.ummat.ac.id> E-mail : perpustakaan@ummat.ac.id

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Mataram, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sofia Hasani
NIM : 2019E1C05A
Tempat/Tgl Lahir : Sorong, 26 Juni 2001
Program Studi : S-1 Farmasi
Fakultas : Fakultas Ilmu Kesehatan
No. Hp/Email : 081 338 817 230 / sofiahsn339@gmail.com
Jenis Penelitian : Skripsi KTI Tesis

Menyatakan bahwa demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada UPT Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Mataram hak menyimpan, mengalih-media/format, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Repository atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama *tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta* atas karya ilmiah saya berjudul:

"Pemanfaatan Database Genomik untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik Pasien Systemic Lupus Erythematosus (SLE) dengan pendekatan Bioinformatik"

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggungjawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa ada unsur paksaan dari pihak manapun.

Mataram, 03 Agustus 2023

Penulis



Sofia Hasani
NIM. 2019E1C05A

Mengetahui,

Kepala UPT. Perpustakaan UMMAT



Iskandar S.Sos.,M.A.
NIDN. 0802048904

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur peneliti ucapkan atas kehadiran Allah SWT atas limpahan Rahmat, Hidayah, dan Karunia-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan Skripsi ini dengan judul **“Pemanfaatan *Database* Genomik untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik Pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dengan Pendekatan Bioinformatik”** yang bertujuan untuk melengkapi persyaratan dalam menempuh pendidikan S-1 Farmasi di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.

Peneliti menyadari dalam penyusunan skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari berbagai pihak. Karena itu pada kesempatan ini peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Apt. Nurul Qiyaam, M.Farm.Klin, selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
2. Ibu Cahaya Indah Lestari, M.Keb, selaku Wakil Dekan I Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
3. Pak Apt. Abdul Rahman Wahid, M.Farm, selaku Wakil Dekan II Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
4. Ibu Apt. Baiq Leny Nopitasari., M.Farm, selaku Ketua Program Studi S-1 Farmasi dan selaku Dosen Pembimbing II dalam penyusunan skripsi, atas saran dan bimbingan yang diberikan.

5. Ibu Apt. Anna Pradiningsih., M.Sc, selaku Koordinasi Skripsi yang telah mengatur proses dalam penyusunan skripsi sekaligus sebagai Dosen Penguji pada seminar skripsi.
6. Pak Apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D, selaku Dosen Pembimbing Utama dalam proses penyusunan skripsi, atas bimbingan, saran, motivasi, beserta arahan yang diberikan.
7. Ibu, Bapak, dan kakak-kakak tercinta, atas doa, dukungan, serta kasih sayang yang diberikan.
8. Ummik, Bapak, adik-adik terkasih dan Hanifan Muhammad, atas bantuan, semangat, doa dan kasih sayang untuk peneliti sehingga begitu percaya diri untuk bisa menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu.
9. Aulia Hulfi Putri, atas kasih sayang dan motivasi, serta dukungan moril untuk peneliti.
10. Bunga, Desi, Reza, Nayla, Yuuko, dan Shagufta, sebagai tim hore untuk peneliti.
11. Dita, Tiara, Salwa, Ningsih, dan Zaza atas bantuan beserta dukungan moril kepada peneliti.
12. Dini, Hasan, Mba Atul, Rizka dan teman-teman kelas B lainnya atas dukungan dan motivasi yang diberikan kepada peneliti.
13. Orang-orang terdekat lainnya, sahabat dan kerabat, atas bantuan beserta dukungan moril kepada peneliti.

Peneliti menyadari skripsi ini tidak luput dari berbagai kekurangan. Peneliti mengharapkan saran dan kritik dari berbagai pihak demi kesempurnaan dan perbaikan sehingga akhirnya skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pendidikan dan dapat membantu pemerintah serta instansi kesehatan dalam mengembangkan terapi, khususnya pada penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Aamiin.

Praya, 02 April 2023

Peneliti



PEMANFAATAN *DATABASE* GENOMIK UNTUK MENGIDENTIFIKASI VARIASI GENETIK PASIEN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS* (SLE) DENGAN PENDEKATAN BIOINFORMATIK

Sofia Hasani, 2023

Pembimbing: (I) Apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D, (II) Apt. Baiq Leny Nopitasari, M.Farm

ABSTRAK

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) merupakan penyakit multisistemik yang mampu menyerang berbagai organ akibat adanya reaksi autoimun. Faktor penyebab SLE diketahui terjadi karena adanya interaksi antara kerentanan gen dengan berbagai faktor lingkungan. Dalam penelitian ini, untuk mengidentifikasi variasi gen yang dapat memengaruhi penyakit SLE, peneliti memanfaatkan database *Genome-Wide Association Study* (GWAS) *catalog*, HaploReg Versi 4.1, dan GTEX portal untuk mengidentifikasi profil ekspresi gen. Pendekatan GWAS mampu menyaring ratusan ribu *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) sebagai penanda genetik yang digunakan dalam memprediksi suatu kelainan penyakit. Kasus penyakit autoimun seperti SLE, darah merupakan jalan utama untuk sistem kekebalan tubuh, sehingga darah memengaruhi perkembangan penyakit. Keberadaan *Peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) dan melalui fenomena "*IFN signature*" dapat mendorong limfosit B untuk menghasilkan autoantibodi yang tidak terkendali. Penelitian ini menunjukkan bahwa varian missense SNP rs13205210, SNP rs3184504, SNP rs1801274, SNP rs763361, SNP rs10516487 dan SNP rs201251103 memengaruhi kerentanan penyakit autoimun, khususnya SLE. Analisis data dalam penelitian ini menunjukkan bahwa profil variasi genetik *UHRF1BP1*, *SH2B3*, *FCGR2A*, *CD226*, *BANK1* dan *PXK* berpotensi pada pasien SLE. Ini menyiratkan bahwa variasi genetik tersebut relatif rentan pada populasi Asia terhadap penyakit autoimun SLE.

Kata kunci: Systemic Lupus Erythematosus, variasi genetik, bioinformatik, GWAS

* Mahasiswa Program Studi S1 FARMASI Universitas Muhammadiyah Mataram

**Dosen Program Studi S1 FARMASI Universitas Muhammadiyah Mataram

**UTILIZING GENOMIC DATABASES TO IDENTIFY GENETIC
VARIATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS
USING A BIOINFORMATICS APPROACH**

Sofia Hasani, 2023

**Supervisors: (I) Apt. Wirawan Adikusuma, M.Sc., Ph.D., (II) Apt. Baiq Leny
Nopitasari, M.Farm**

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex disease that affects various organs due to autoimmune responses. The underlying causes of SLE involve the interplay between genetic susceptibility and environmental factors. This study employed the Genome-Wide Association Study (GWAS) catalog, HaploReg Version 4.1, and GTEX portal to identify gene expression profiles linked to SLE. The GWAS method allowed the analysis of numerous Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) as genetic markers to predict disease patterns. In autoimmune disorders like SLE, blood plays a pivotal role in the body's immune system, thereby influencing disease progression. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and the "IFN signature" phenomenon can stimulate B lymphocytes to produce uncontrolled autoantibodies. This investigation reveals the significant impact of missense SNP variants, namely rs13205210, rs3184504, rs1801274, rs763361, rs10516487, and rs201251103, on the vulnerability to autoimmune diseases, particularly SLE. The data analysis in this study suggests that genetic variations in UHRF1BP1, SH2B3, FCGR2A, CD226, BANK1, and PXX may hold potential relevance for SLE patients. These findings indicate a relative susceptibility of these genetic variations among the Asian population concerning the autoimmune disorder SLE.

Keywords: *Systemic Lupus Erythematosus, genetic variations, bioinformatics, GWAS*

Student of Pharmacy undergraduate program, Muhammadiyah University of Mataram

**** Lecturer of Pharmacy Undergraduate Program, Muhammadiyah University of Mataram**

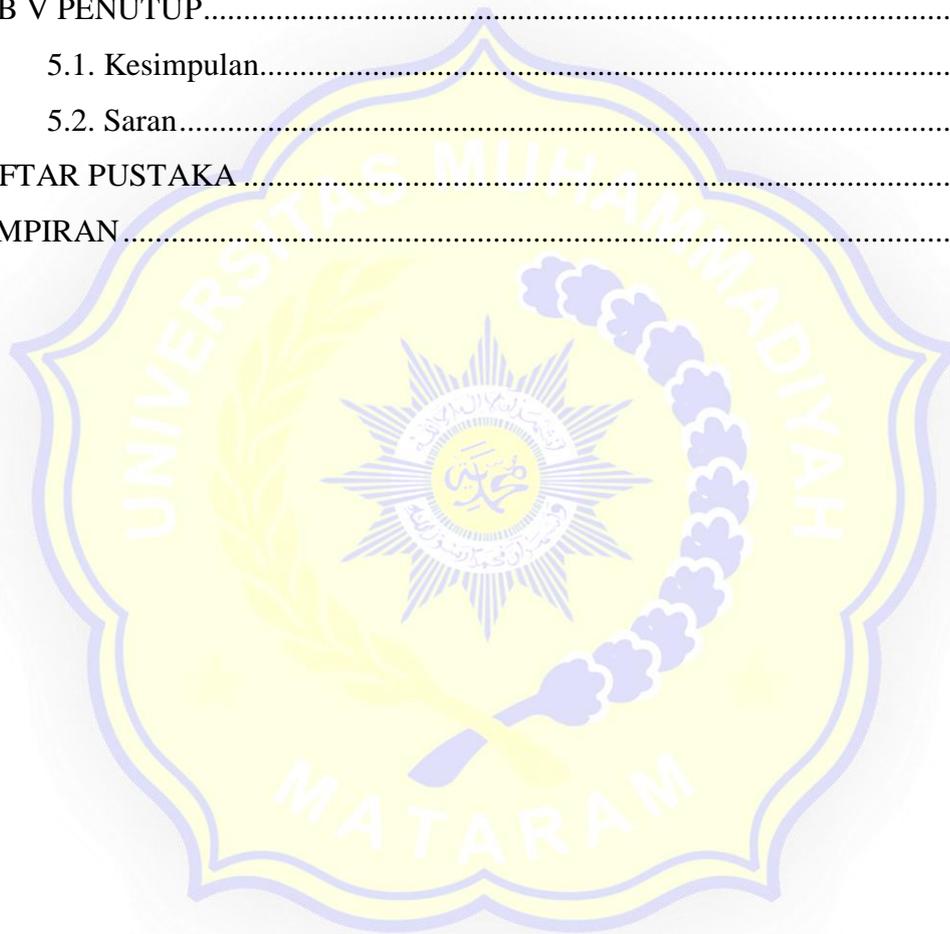
MENGESAHKAN
SALINAN FOTO COPY SESUAI ASLINYA
MATARAM _____



DAFTAR ISI

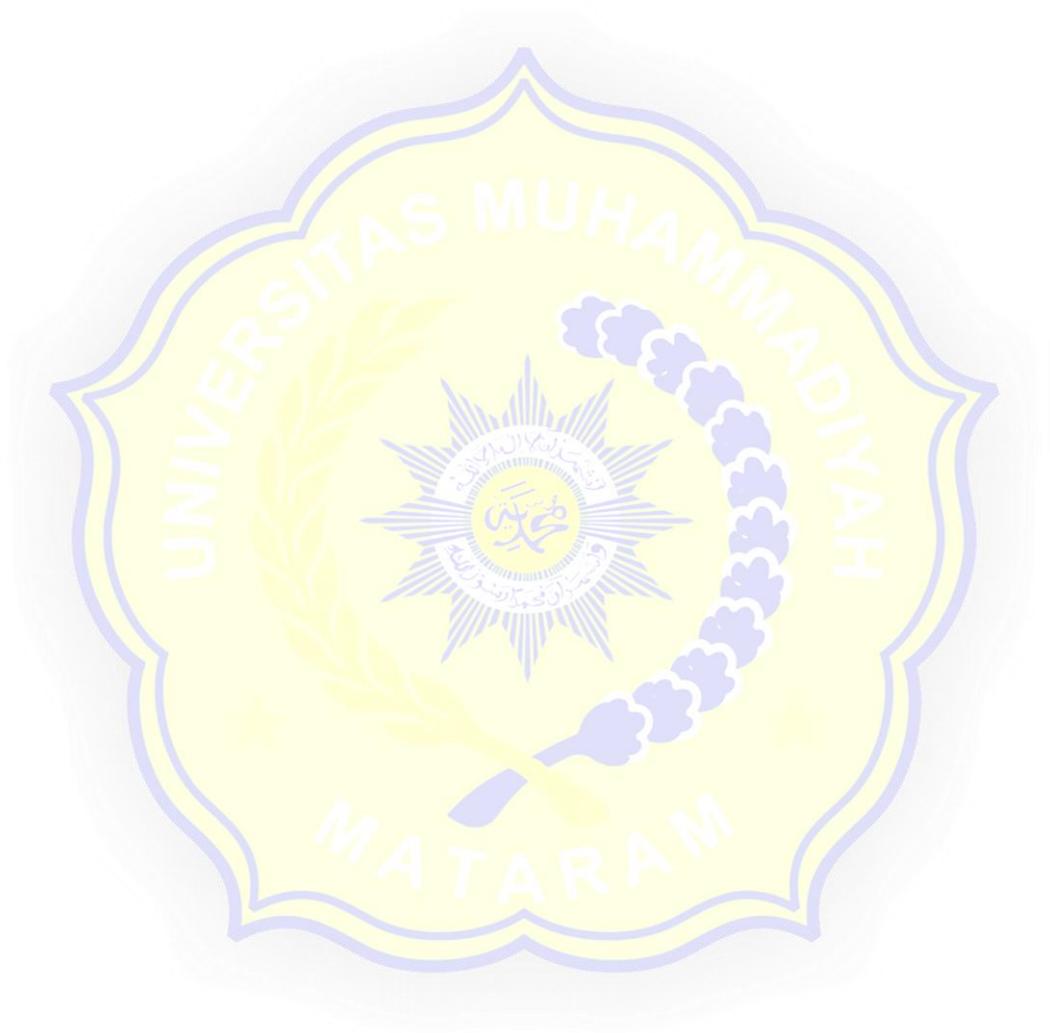
KULIT SAMPUL	
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR SUSUNAN DEWAN PENGUJI	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS	iv
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	v
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.5. Landasan Teori.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tinjauan Teori	6
2.2. Keaslian Penelitian.....	16
2.3. Kerangka Teori.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Desain Penelitian.....	19
3.2. Pengumpulan Data	19
3.3. Langkah Kerja	19
3.4. Definisi Operasional.....	19
3.5. Metode Pengolahan dan Analisis Data.....	21

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1. Identifikasi Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Pada Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	22
4.2. Mutasi Missense dan Nonsense.....	23
4.3. Ekspresi Gen Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	24
4.4. Identifikasi Variasi Genetik <i>Systemic Lupus Erythematosus</i> (SLE) ..	28
4.5. Keterbatasan Penelitian	35
BAB V PENUTUP.....	37
5.1. Kesimpulan.....	37
5.2. Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN.....	46



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Keaslian Penelitian.....	16
Tabel 4.1 Risiko varian alel yang mengkode 6 gen	23



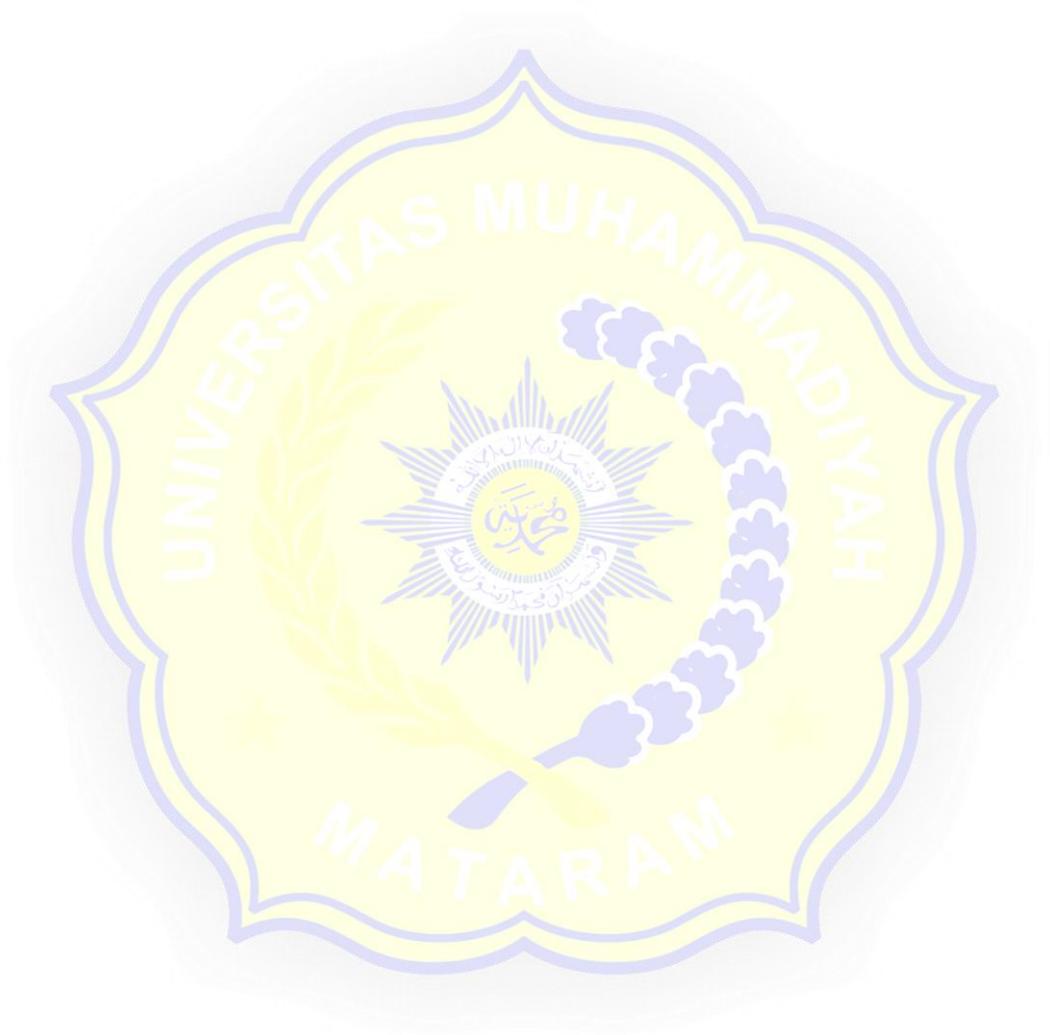
DAFTAR GAMBAR

- Gambar 2.1 Model kerangka teori penelitian ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi gen yang terkait dengan SLE.....18
- Gambar 3.1 Model skematis ini dapat menunjukkan informasi berbasis genom yang dapat diintegrasikan ke dalam gen yang mempengaruhi SLE....21
- Gambar 4.1 Ekspresi gen yang terkait dengan SLE di jaringan manusia berdasarkan GTEx Portal; *UHRF1BP1* (A), *SH2B3* (B), *FCGR2A* (C), *CD226* (D), *BANK1* (E), *PXK* (F)28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil GWAS setelah penghapusan duplikat diperoleh 471 SNP berdasarkan kriteria inklusi $<10^{-8}$	46
--	----



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah suatu penyakit dengan reaksi autoimun yang dapat menyebabkan inflamasi kronis dan mampu menyerang berbagai organ atau disebut juga dengan penyakit multisistemik (Illescas-Montes, R., *et al.* 2019). SLE dapat ditandai dengan disregulasi imun dan produksi auto-antibodi yang berlebihan sehingga terjadi penyimpangan dan menyerang sel sehat dalam tubuh (Dorner, T. and R. Furie, 2019). Manifestasi klinis SLE muncul sangat beragam dan tidak semua muncul bersamaan sehingga memiliki prognosis yang buruk (Yap, D. Y. and T. M. Chan, 2015). Manifestasi klinis SLE seperti ruam malar, lesi diskoid, nefritis, dan arthritis (Mohan, C. and C. Putterman, 2015).

Prevalensi SLE tertinggi di seluruh dunia berada di Amerika Utara, terjadi pada 241/100.000 orang, sedangkan prevalensi terendah berada di Australia Utara dengan 0 kasus dalam sampel 847 orang. SLE secara signifikan lebih umum terjadi diantara populasi Afrika, Asia, Hispanik dan penduduk asli Amerika, hingga menjadi populasi kematian tertinggi. Peningkatan prevalensi SLE cenderung terjadi dari waktu ke waktu (Rees, F., *et al.* 2017).

Patogenesis SLE disebabkan oleh interaksi antara kerentanan gen SLE dengan berbagai faktor lingkungan. Banyak variasi genetik telah diidentifikasi terkait kerentanan terhadap penyakit SLE, bahkan pada kebanyakan kasus terjadinya SLE ditemukan hasil dari kombinasi beberapa

efek variasi gen (Kuo, C. F., *et al.* 2015). Heritabilitas tinggi dan peningkatan tingkat kesesuaian genetik diidentifikasi pada kembar monozigot (24-57%) dibandingkan dengan kembar dizigotik atau saudara kandung (2-5%), menunjukkan bahwa SLE memiliki dasar genetik yang kompleks dengan komponen genetik dan lingkungan yang cukup besar (Amur S, *et al.*, 2012). Faktor paparan lingkungan seperti obat-obatan, virus, sinar UV, dan rokok adalah penyebab umum induksi SLE (Sontheimer CJ CM, *et al.*, 2019).

Terlepas dari pentingnya kontribusi genetik, sampai saat ini, sangat sedikit lokus yang secara meyakinkan dikaitkan dengan risiko SLE (Gateva V, *et al.*, 2009). Dengan identifikasi bersamaan dari variasi genom secara umum dan pengembangan *genome-wide genotyping technologies*, *Genome-Wide Association Study* (GWAS) telah secara signifikan mengubah kemampuan untuk mengidentifikasi varian risiko genetik. GWAS telah mengidentifikasi lebih dari 50 lokus risiko terhadap SLE pada tingkat signifikansi genom secara luas ($p \text{ value} < 5 \times 10^{-8}$) (Bentham J, *et al.*, 2015).

Pendekatan GWAS berdasarkan kemampuannya dapat menyaring ratusan ribu *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) diseluruh genom beberapa manusia sebagai penanda genetik yang digunakan dalam memprediksi suatu kelainan penyakit (Bush & Moore, 2012). SNP mengacu pada polimorfisme urutan DNA pada tingkat genom karena perubahan nukleotida pada individu, dan protein memegang peran penting pada variasi DNA dan ekspresi gen (Mooney MA, *et al.*, 2014, Y. V. Sun and Y. J. Hu, 2016).

Banyak gen yang memiliki kecenderungan telah dikaitkan untuk mengembangkan SLE, biasanya pengkode protein pada sistem kekebalan tubuh, termasuk *HLA*, *IRF5*, *ITGAM*, *STAT4*, *BLK* dan *CTLA4* (Ghodke-Puranik Y, *et al*, 2015).

Penelitian ini penting dilakukan karena dengan adanya perkembangan pesat bioinformatika yang diharapkan dapat membantu memberikan informasi ilmiah mengenai faktor genetik yang dapat mempengaruhi SLE. Penelitian ini mencoba memetakan jenis-jenis gen dari variasi gen pada beberapa populasi yang berperan penting dalam patogenesis SLE dengan memanfaatkan *database* GWAS. Akhir dari penelitian ini akan memprioritaskan variasi gen yang paling berpengaruh berdasarkan fungsinya dalam perubahan protein.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah yang dapat ditarik pada penelitian ini adalah apa saja variasi genetik yang dapat berpotensi mempengaruhi SLE dengan memanfaatkan *database* GWAS?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran genetik yang berpotensi pada pasien SLE melalui variasi genetik yang di dapatkan pada *database* GWAS dengan memprioritaskan gen yang paling berpengaruh dalam perubahan protein.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menjadi informasi untuk para peneliti selanjutnya, sehingga diharapkan dapat menjadi acuan dalam mendiagnosa, serta pemberian terapi yang tepat pada pasien SLE.

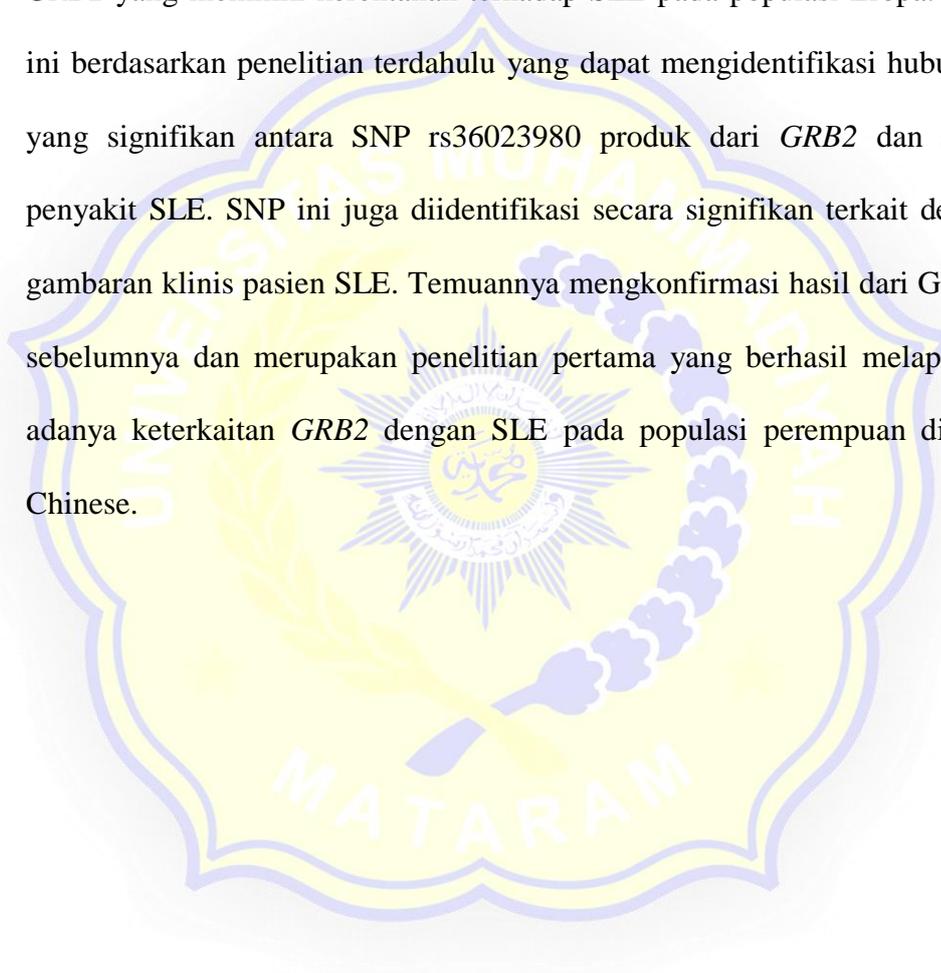
1.5. Landasan Teori

Acuan dalam penelitian ini adalah teori dan temuan yang diperoleh dari berbagai hasil penelitian peneliti terdahulu dan merupakan data pendukung yang sangat penting. Salah satu data pendukung yang diyakini peneliti memerlukan bagian tersendiri adalah penelitian sebelumnya yang relevan dengan permasalahan dan pembahasan dalam penelitian. Dalam hal ini, fokus penelitian terdahulu yang dijadikan acuan adalah genetik menjadi faktor penyebab SLE yang diidentifikasi melalui pendekatan *database* GWAS.

Pendekatan bioinformatik dapat berperan dalam memindai lokus terhadap kerentanan SLE, sehingga dapat meningkatkan pemahaman kita tentang adanya faktor genetik yang mempengaruhi SLE. Dengan adanya *database* GWAS *catalog* akan memudahkan penelitian ini dalam mengidentifikasi varian genetik SLE. Pendekatan *database* GWAS akan memindai SNP terkait SLE dengan beberapa kriteria inklusi penelitian. SNP menjadi biomarker utama dalam mengidentifikasi variasi genetik SLE. Dalam proses mengidentifikasi SNP, selanjutnya akan diperluas menggunakan HaploReg berdasarkan mutasi *missense* dan *nonsense* sesuai yang digunakan penelitian pada umumnya dengan memilih populasi Asia.

Konfersi gen yang terjadi akan di evaluasi berdasarkan target spesifik kerentanannya dengan menggunakan Gtex Portal.

Mekanisme tersebut dapat digunakan dalam mengidentifikasi varaisi genetik yang memiliki kerentanan terhadap SLE. Mekanisme ini di dukung oleh penelitian dari Xu, M., *et al.* (2019) yang dapat mengidentifikasi gen *GRB2* yang memiliki kerentanan terhadap SLE pada populasi Eropa. Hasil ini berdasarkan penelitian terdahulu yang dapat mengidentifikasi hubungan yang signifikan antara SNP rs36023980 produk dari *GRB2* dan status penyakit SLE. SNP ini juga diidentifikasi secara signifikan terkait dengan gambaran klinis pasien SLE. Temuannya mengkonfirmasi hasil dari GWAS sebelumnya dan merupakan penelitian pertama yang berhasil melaporkan adanya keterkaitan *GRB2* dengan SLE pada populasi perempuan di Han Chinese.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Teori

2.1.1. *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)

SLE adalah suatu penyakit yang masih belum ditemukan titik terang, dimana pengetahuan mengenai patogenesis dan etiologi penyakit masih kurang dipahami. Dalam sejarah penyakit SLE, menggali studi yang berfokus pada asal autoimun (etiologi) secara langsung tidak akan memberikan pemahaman yang lebih baik, karena autoimun diketahui sebagai faktor modifikasi penyakit (patogenesis) sehingga mendorong perkembangan SLE. Fokus penelitian pada genetik manusia dan pada tikus, infeksi atau kanker merupakan fokus penelitian yang relevan dengan SLE untuk mengetahui tentang etiologi penyakit. Transformasi etiologi menjadi patogen dalam proses autoimun dianggap penting untuk memahami persepsi sindrom pada SLE (Rekvig O. P., 2018, 2020).

2.1.2. Tanda dan Gejala SLE

a. Gejala Konstitusional

Gejala konstitusional seringkali menjadi gambaran awal pasien SLE, seperti kelelahan, malaise, demam, anoreksia, dan penurunan berat badan drastis sering terjadi. Gejala tersebut dialami oleh sebagian besar pasien SLE dengan angka kejadian 90%. Sementara lebih dari 40% pasien dengan kondisi *flare* SLE yang menjadi penyebab terjadinya demam, dan infeksi harus ditangani

terlebih dahulu karena mengingat pasien dengan masalah sistem imun (Mukkera S, *et al*, 2022).

b. Manifestasi Mukokutan

Gambaran klinis ini merupakan salah satu gambaran klinis yang paling terkenal dan teridentifikasi dengan 80% pasien SLE menderita keterlibatan mukokutan. Lesi mukokutan biasanya terjadi pada SLE, meliputi lesi spesifik dan nonspesifik. Lesi spesifik meliputi, (1) *Acute cutaneous lupus erythematosus* (ACLE) seperti ruam malar atau ruam kupu-kupu, ruam gatal yang melibatkan pipi dan batang hidung. ACLE terjadi secara terlokalisasi atau secara umum dan memiliki onset akut yang berlangsung selama beberapa minggu yang menyebabkan indurasi kulit, (2) *Subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE) dapat berupa papuloskuamosa yang menyerupai psoriasis atau lesi annular/polikistik yang biasanya berlangsung selama beberapa bulan, tetapi biasanya sembuh tanpa jaringan parut, (3) *Chronic cutaneous lupus erythematosus* (CCLE) seperti *discoid lupus erythematosus* (DLE), *hypertrophic* (verrucous), *lupus panniculitis/profundus*, *lupus tumidus*, *lupus chilblains*, *lupus mucosal discoid*, dan *lupus lichenoid discoid*. CCLE dapat terjadi dengan atau tanpa SLE dan dapat terlokalisir (hanya kepala dan leher) atau umumnya (di atas dan di bawah leher) (Justiz Vaillant, A. A., *et al*, 2022).

Beberapa manifestasi kulit lainnya terlihat pada SLE yang tidak spesifik, seperti borok kaki, calcinosis cutis, lesi bulosa, urtikaria, eritema multiforme, dan lain-lain (Emorinken, A., *et al*, 2021).

c. Gangguan Gejala Muskuloskeletal (MSK)

Gejala MSK adalah gejala yang umum terjadi pada SLE yang melibatkan sendi selama perjalanan penyakit, termasuk artritis dan artralgia. Keterlibatan MSK sering menjadi penyebab kecacatan dan kualitas hidup yang buruk pada pasien SLE. SLE dengan artritis biasanya merupakan poliartritis inflamasi simetris non-erosif yang mempengaruhi sebagian besar sendi kecil seperti tangan, lutut, dan pergelangan tangan, meskipun sendi mana pun dapat terlibat (Mukkera, S., *et al.*, 2022).

d. Gejala Hematologi dan Sistem Retikuloendotelial

Anemia terdapat lebih dari 50% pada pasien SLE dan paling sering terjadi karena termasuk penyakit kronis (*anemia of chronic disease* atau ACD). Penyebab lain anemia pada SLE termasuk anemia defisiensi besi (kekurangan zat besi), anemia hemolitik autoimun (AHA) positif coombs, anemia aplastik, dan anemia hemolitik mikroangiopati yang biasanya terjadi pada sindrom antifosfolipid (Justiz Vaillant, A. A., *et al.*, 2022).

e. Manifestasi Neuropsikiatrik

Manifestasi neuropsikiatrik SLE adalah komplikasi parah yang ditandai dengan adanya sindroma psikiatri dan neurologis

dengan melibatkan beragam sistem saraf pusat dan perifer. Mekanisme patogenesis utama yang menyebabkan keterlibatan gangguan sistem saraf pada SLE adalah autoimun dan vaskuler (Magro-Checa, C., *et al.*, 2016).

f. Manifestasi Ginjal

Lupus Nefritis (LN) adalah manifestasi SLE yang sering dan umum terjadi. Keterlibatan LN biasanya terjadi pada awal perjalanan penyakit SLE yang ditandai dengan proteinuria subnefrotik ringan untuk menyebarkan glomerulonefritis progresif yang menyebabkan kerusakan ginjal kronis. Manifestasi ginjal lainnya seperti *Thrombotic Microangiopathi* (TMA), nefritis interstisial, vaskulopati lupus, vaskulitis, dan arteriolosclerosis (Justiz Vaillant, A. A., *et al*, 2022).

g. Manifestasi Paru-Paru

Kejadian yang paling umum adalah pleuritis dan tidak selalu berhubungan dengan efusi pleura. Manifestasi paru-paru lainnya seperti efusi pleura eksudatif, kriteria akut pneumonitis dengan infiltrate bilateral pada paru-paru, penyakit paru-paru interstisial dengan *nonspecific interstitial pneumonia* (NSIP) atau *pneumonia interstisial biasa* (UIP), perdarahan alveolar difus yang berhubungan dengan kapilaritis, hipertensi arteri pulmonal, *shrinking lung syndrome* (Justiz Vaillant, A. A., *et al*, 2022).

h. Manifestasi Kardiovaskular

SLE dapat melibatkan semua lapisan jantung, termasuk perikardium, miokardium, endokardium, dan bahkan arteri koroner. Perikarditis yang terkait dengan efusi perikardial eksudatif adalah manifestasi jantung yang paling sering ditemukan pada pasien SLE, selain itu pasien SLE sangat berisiko tinggi untuk penyakit arteri koroner, baik karena vaskulitis koroner ataupun aterosklerosis (Tayem, M. G., *et al.*, 2022).

i. Manifestasi Gastrointestinal

Beberapa bagian pada saluran pencernaan terlibat dalam SLE dengan manifestasi seperti dismotilitas esofagus, Lupus enteritis (LE) yang menjadi penyebab utama nyeri perut akut pasien SLE dan *Protein-losing enteropathy* (PLE) yang ditandai dengan kejadian kehilangan protein. Kemudian pada pasien SLE dengan sindrom antifosfolipid akan berisiko untuk mengaktifkan Sindrom Budd-Chiari (kelainan rongga perut) yang ditandai dengan adanya sumbatan pada pembuluh darah di hati (Justiz Vaillant, A. A., *et al.*, 2022).

j. Komplikasi pada Kehamilan

Pasien SLE dengan *antiphospholipid syndrome* (APS) akan meningkatkan risiko keguguran pada wanita hamil, preklamsia, dan *Deep Vein Thrombosis* (DVT) pada ibu hamil. Antibodi Anti-Ro (SSA) dan Anti-La (SSB) yang biasanya pada ibu hamil dapat

melakukan transfer transplasenta pada janin sehingga terjadi Lupus Neonatal (LN). SLE biasanya kambuh pada kehamilan ketika tidak terkontrol dengan baik dalam enam bulan sebelum kehamilan (Cavalli, S., *et al.*, 2022).

k. Manifestasi Lainnya

Keterlibatan mata dan *keratoconjunctivitis sicca* (sindrom mata kering) yang biasa terjadi pada Sindrom Sjogren juga beberapa kali terjadi pada pasien SLE dengan ada atau tidaknya Sjogren. Manifestasi okular pasien SLE sering terjadi akibat obat, termasuk glaukoma atau katarak yang diinduksi steroid dan makulopati yang diinduksi hidrosiklorokuin. Sementara pada telinga bisa terjadi gangguan pendengaran mendadak akibat adanya trombosis pembuluh darah adrenal dan *Antiphospholipid syndrom* (APS) (Justiz Vaillant, A. A., *et al.*, 2022).

2.1.3. Patofisiologi

SLE adalah kondisi autoimun yang kompleks dan heterogen yang sering terjadi pada wanita usia reproduksi. Beberapa dekade terakhir, pemahaman mengenai patogenesis SLE terus berkembang. Kurangnya perhatian individu dengan kerentanan genetik SLE terhadap faktor lingkungan mengakibatkan aktivasi autoimunitas. Kerusakan sel yang terjadi akibat infeksi dan faktor lingkungan lainnya mengganggu sistem imun (antibodi) yang menyebabkan aktivasi sel T dan B, sehingga terjadi

pembentukan autoantibodi secara terus menerus (Justiz Vaillant, A. A., *et al*, 2022).

Sistem imun bawaan (*innate immunity*) ataupun imun adaptif (*adaptive immunity*) berperan dalam memberikan respon imun yang tidak seharusnya kepada partikel sel tubuh. Beberapa autoantibodi yang biasanya terbentuk pada SLE seperti, *antinuclear antibodies* (ANA), antibodi *anti-Smith* (Sm), dan antibodi *anti-double-stranded DNA* (dsDNA). Pada umumnya ANA ditemukan pada pasien SLE, tetapi tidak semua yang memiliki ANA dapat di diagnosa SLE. ANA adalah autoantibodi yang terbentuk dari asam nukleat dengan kejadian SLE yang dipengaruhi oleh mekanisme lain dalam progresi kondisi autoimun yang mengalami flare (Gordon, C., *et al.*, 2018).

Patofisiologi SLE dihipotesiskan terjadi akibat beberapa mekanisme:

1) Perubahan Limfosit T

Pada pasien SLE akan mengalami perubahan gangguan fungsi sel T berupa defisiensi pembentukan sinyal sel T sehingga dapat mengenali *self-antigen*. Defisiensi tersebut akan mengakibatkan adanya penurunan aktivitas secara terus menerus. Penurunan jumlah produksi berbagai sitokin dalam sel T CD8+ seperti sel *Natural Killer* (NK), sementara produksi IgG meningkat yang bereaksi dengan inti sel pada pasien SLE. Aktivitas tersebut mengakibatkan terjadinya hipersensitivitas terhadap produksi sitokin oleh limfosit (Kaul, A., *et al.*, 2016).

2) Limfosit B

Proliferasi yang terjadi pada Limfosit B akan mengakibatkan sintesis autoantibodi (Kaul, A., *et al.*, 2016). Autoantibodi *anti-double-stranded DNA* (dsDNA) akan berikatan dengan nukleosom, laminin, heparin sulfat, dan yang akan paling berperan pada SLE adalah kolagen tipe IV. Selain itu, antibodi antiplatelet juga berpartisipasi secara langsung sehingga menyebabkan kerusakan jaringan (Putra Gofur N R, *et al.*, 2021).

3) Sitokin

Terjadi penurunan produksi IL-2 dan produksi *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) pada pasien SLE. Produksi TGF- β sebagai protein disekresikan dalam bentuk laten (suatu bentuk yang belum bisa berinteraksi dengan reseptor TGF- β) maupun yang sudah aktif. Sementara peningkatan ekspresi yang terjadi pada Interferon gamma (IFN- γ) dapat menjadi pemicu munculnya SLE. Meningkatnya produksi IL-10 dan IL-4 dapat menyebabkan proliferasi limfosit B yang semakin banyak memproduksi autoantibodi, kemudian pematangan sel B dan produksi IgG yang terjadi karena peran dari IL-6 yang meningkat dan proinflamasi sitokin. Sedangkan peningkatan IL-10 berfungsi sebagai pembersih kompleks imun akibat apoptosis dan menurunkan jumlah antigen. Peningkatan juga terjadi pada *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF) - α , terletak di wilayah MHC pada kromosom 6p (Kuhn, A., *et al.*, 2015).

2.1.4. Bioinformatika

Bioinformatika merupakan teknik komputasional dalam pengembangan interdisipliner bidang keilmuan seperti matematika, statistika, komputer, biokimia, genetika, dan biologi molekuler (Can & T, 2014). Penggunaannya secara umum dapat menggabungkan berbagai teknologi informasi yang dapat menghasilkan kalkulasi secara cepat dan klasifikasi data gen dalam jumlah yang sangat besar sehingga dapat dianalisis oleh para ahli biologi (Mahrus, *et al*, 2021). Analisis bioinformatika tidak terlepas dari perkembangan dalam penggunaan sekuen DNA serta informasi yang berkaitan dengan analisis dan identifikasi varian genetik manusia (Claverie, *et al*, 2003).

Ada beberapa tujuan utama bioinformatika: 1) mengumpulkan *database* yang dapat diakses oleh peneliti untuk membantu menggali informasi biologi dengan data yang sudah ada ataupun memasukkan data baru, seperti *database/bank* data sekuen DNA/protein; 2) tersedianya perangkat (*tools*) yang dapat dikembangkan dan sumber daya (*resources*) dalam proses menganalisa data biologi, seperti *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) yang merupakan alat bantu yang efektif dalam mencari sekuen homolog pada protein atau DNA; 3) menggunakan *tools* tersebut dalam mengembangkan data dan menginterpretasikan hasilnya sebagai bentuk informasi atau pengetahuan baru, seperti penggunaan *tools* yang dapat menentukan apakah beberapa sekuen DNA/protein memiliki hubungan (Rana, *et al*, 2012).

2.1.5. Genom-Wide Association Studies

Genom-Wide Association Studies (GWAS) adalah desain studi yang digunakan untuk mengidentifikasi adanya hubungan antara varian genetik dengan suatu penyakit atau sifat umum dalam suatu populasi (Tam, V., *et al.*, 2019). Studi GWAS mengkaji genom secara menyeluruh pada suatu daerah genom, dimana urutan variasi DNA mengatur sifat secara kompleks dan dapat mempengaruhi risiko suatu penyakit (Dehghan, A., 2018). *Single nucleotide polymorphism* (SNP) yang biasanya terdiri dari dua alel merupakan biomarker utama yang diteliti (Genomes Project C, *et al.*, 2015).

Penemuan studi GWAS memiliki beberapa implikasi alternatif pengembangan pengobatan presisi. GWAS diketahui bisa digunakan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko lebih tinggi terhadap penyakit atau untuk menjelaskan jalur yang mendasari penyakit kompleks. Tidak kalah pentingnya, GWAS tidak hanya meningkatkan wawasan tentang suatu penyakit, tetapi juga semua orang dapat berkontribusi untuk mengembangkan pengobatan baru (Dehghan, A., 2018).

Evolusi studi GWAS memiliki potensi untuk membuka misteri penyakit multigenik yang dikenal sebagai SLE (Catalina, M. D., *et al.*, 2020). GWAS berkontribusi pada pemahaman tentang hubungan antara SNP dalam suatu variasi genetik dan SLE. Database GWAS terkait penyakit SLE telah teridentifikasi >100 lokus risiko untuk lokus umum dengan *Minor Allele Frequency* (MAF) > 1% dan banyak di antaranya telah dikonfirmasi dalam studi replikasi. Asosiasi genetik pada *Major Histocompatibility Complex*

(MHC) menjadi prediktor terkuat dari risiko penyakit di seluruh populasi (Langefeld, C. D., *et al.*, 2017). GWAS telah mereplikasi faktor risiko termasuk alel MHC, alel yang terkait dengan respons sel B (*BANK1*, *BLK*, *PTPN22*, *FCGR2A*) dan dalam alel yang terkait dengan respon imun bawaan (*IRF5*, *STAT4*, *TNFAIP3* dan *TNFSF4*) (Farh, K. K., *et al.*, 2015).

2.2. Keaslian Penelitian

Keaslian penelitian ini berdasarkan pengetahuan peneliti sebagai penulis penelitian dengan judul “**Pemanfaatan Database Genomik untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik Pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dengan Pendekatan Bioinformatik**”, peneliti yakin tidak ada penelitian sebelumnya dengan judul yang sama dengan penelitian ini, tapi berdasarkan penelitian sebelumnya mungkin beberapa penelitian yang relatif sama berdasarkan metode yang digunakan dalam penelitian yang ditulis oleh peneliti. Keaslian penelitian dapat diamati pada tabel 2.1.

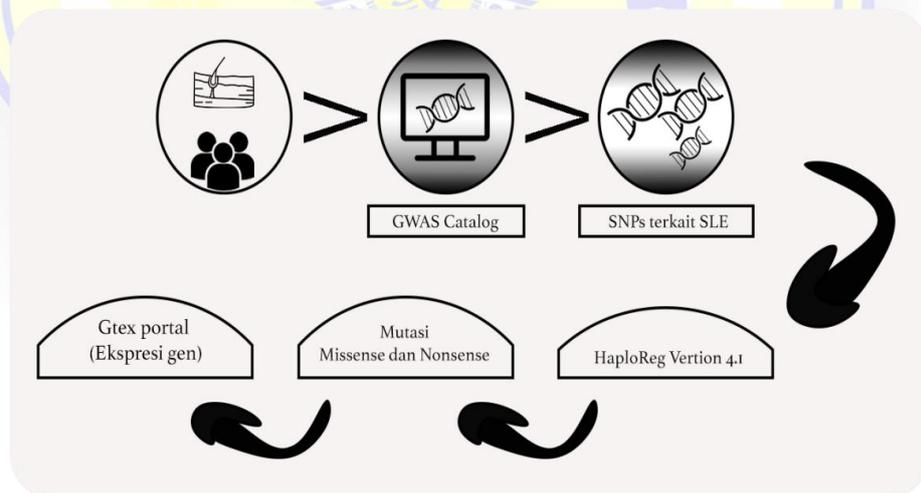
Tabel 2.1 Keaslian Penelitian

Penulis	Judul	Tahun	Metode dan Hasil	Perbedaan Penelitian
Anisa Nova Puspitaningrum, Dyah Aryani Perwitasari, Wirawan Adikusuma, Gina Noor Djalilah, Haafizah Dania, Rita Maliza, Imaniar Noor Faridah, Made Ary Sarasmita, Melodia Rezadhini, Rocky Cheung, Lalu Muhammad Irham	“Integration of genomic databases and bioinformatic approach to identify genomic variants for sjogren’s syndrome on multiple continents”	2022	Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah mengumpulkan tipe SNPs yang rentan terhadap sindrom Sjogren pada database GWAS <i>catalog</i> . Penelitian ini berhasil mengidentifikasi varian genetik yang mempengaruhi sindrom Sjogren, dengan ekspresi tertinggi dari <i>TNIP1</i> , <i>TNFAIP3</i> , dan <i>IRF5</i> di jaringan fibroblas, kolon sigmoid, kulit, kerongkongan, dan kelenjar	Objek penelitian ini adalah fokus pada variasi genetik yang rentan terhadap <i>Sjogren’s syndrome</i> pada beberapa populasi dengan membandingkannya. Sedangkan penelitian saya tentang variasi genetik yang berpengaruh terhadap SLE pada Populasi Asia.

			adrenal, yang menimbulkan risiko sindrom Sjogren pada individu dan populasi. Peneliti menakankan bahwa tiga varian, rs2233290, rs2230926, dan rs2004640, mempengaruhi <i>TNIP1</i> , <i>TNFAIP3</i> , dan <i>IRF5</i> .	
Irham, L. M., W. H. Chou, M. J. Calkins, W. Adikusuma, S. L. Hsieh and W. C. Chang	“Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents”	2020	Metode dalam penelitian ini adalah pendekatan genomik yang memanfaatkan database genom, GTEX portal, SNP nexus, dan Ensembl genome project untuk mengetahui variasi genetik yang dapat memengaruhi ekspresi TMPRSS2 yang diketahui dapat mengikat ACE-2, yang berfungsi sebagai reseptor masuk pada SARS-CoV-2. Penelitian ini berhasil menemukan empat varian (rs464397, rs469390, rs2070788 dan rs383510) yang menunjukkan dapat memengaruhi ekspresi TMPRSS2 di jaringan paru-paru pada sekelompok populasi dari berbagai benua.	Penelitian ini membuktikan bahwa empat varian (rs464397, rs469390, rs2070788 dan rs383510) yang menunjukkan dapat memengaruhi ekspresi TMPRSS2 di jaringan paru-paru pada sekelompok populasi diberbagai benua. Sedangkan penelitian saya mengidentifikasi variasi genetik yang berpengaruh terhadap penyakit SLE pada Populasi Asia dengan pendekatan bioinformatik.
Zheng, et al.	“Plasma Vitamin C and Type 2 Diabetes: Genome-Wide Association Study and Mendelian Randomization Analysis in European Populations”	2021	Metode yang digunakan dalam penelitian adalah pendekatan GWAS untuk identifikasi kadar plasma vitamin c yang lebih tinggi yang dikaitkan dengan DM tipe 2 di antara 52.018 individu keturunan Eropa untuk menemukan varian genetik baru. Hasil penelitian ini setelah mengidentifikasi 11 wilayah genom yang terkait dengan plasma vitamin C ($P < 5.31028 \times 10^{-8}$), dengan sinyal	Objek penelitian yang dilakukan adalah keterkaitan tingginya kadar plasma vitamin c terhadap DM tipe 2. Sedangkan penelitian saya mengidentifikasi variasi genetik yang berpengaruh terhadap penyakit SLE.

		<p>terkuat di <i>SLC23A1</i>, dan 10 lokus genetik baru termasuk <i>SLC23A3</i>, <i>CHPT1</i>, <i>BCAS3</i>, <i>SNRPF</i>, <i>RER1</i>, <i>MAF</i>, <i>GSTA5</i>, <i>RGS14</i>, <i>AKT1</i>, dan <i>FADS1</i>. Plasma Vitamin C berbanding terbalik dikaitkan dengan DM tipe 2 (rasio bahaya per SD 0,88; 95% CI 0,82, 0,94), sehingga tidak ada hubungan antara plasma vitamin C yang diprediksi secara genetik (tidak termasuk <i>FADS1</i> varian karena efek pleiotropiknya yang jelas) dan diabetes tipe 2 (1,03; 95% CI 0,96, 1,10)</p>	
--	--	---	--

2.3. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Model kerangka teori penelitian ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi gen yang terkait dengan SLE

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan bioinformatik. Data *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) diperoleh dari *database Genom-Wide Association Studies* (GWAS) dan melakukan pengumpulan data SNP terkait dengan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE).

3.2. Pengumpulan Data

Sumber data diperoleh dari pengumpulan data sekunder *database* GWAS dengan menggunakan kata kunci “*Systemic Lupus Erythematosus*” yang berdasarkan kriteria data inklusi $p\text{-value} < 10^{-8}$ dan *Odds Ratio* (OR) ≥ 1 .

3.3. Langkah Kerja

Penelitian ini memperoleh SNP terkait SLE dengan memanfaatkan *database* GWAS *catalog* <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> yang diperluas menggunakan HaploReg versi 4.1 <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>, dengan kriteria $r^2 > 0,8$ pada Populasi Asia. Memprioritaskan SNP berdasarkan mutasi *missense* dan *nonsense*. Selanjutnya mengidentifikasi ekspresi gen terkait SLE pada seluruh jaringan dan menemukan jaringan target yang paling rentan terhadap SLE melalui Gtex Portal <https://asia.ensembl.org/index.html>.

3.4. Definisi Operasional

- a. *Database* GWAS merupakan penyedia sumber data untuk umum yang melibatkan pemindaian penanda set lengkap DNA atau genom suatu individu dalam populasi yang besar untuk mencari asosiasi antara variasi

genetik dengan sifat varian yang terkait dengan karakteristik fenotipik tertentu, seperti ketahanan penyakit pada SLE.

b. *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) merupakan suatu perubahan urutan DNA pada tingkat genom karena perubahan nukleotida pada individu, dan protein memegang peran penting pada variasi DNA dan ekspresi gen yang terkait dengan SLE.

c. Biomarker adalah suatu penanda molekuler untuk melihat respon pengobatan pada penyakit SLE.

d. Mutasi Missense dan Mutasi Nonsense

Mutasi *missense* adalah perubahan urutan pada asam amino, sehingga dapat mempengaruhi struktur/stabilitas protein dan mengganggu interaksi protein dengan biomolekul lain. Kejadian tersebut menjadikan protein tidak berfungsi dan berpotensi mendorong perkembangan SLE. Sedangkan mutasi *nonsense* adalah mutasi yang pada umumnya mengubah kodon dengan mengkode asam amino menjadi terminasi kodon atau penghentian kodon yang menandakan penghentian proses tranlasi pada protein. Hal tersebut menjadikan protein terpotong dan tidak berfungsi sehingga menyebabkan terjadinya SLE.

e. *expression Quantitative Trait Loci* (eQTL) dapat mengidentifikasi gen dalam lokus yang bertanggung jawab dalam database genetik terkait SLE.

f. Gen merupakan bentuk dari materi genetik dalam SLE yang dapat diwariskan pada kromosom, disebut kromomer atau nukleosom.

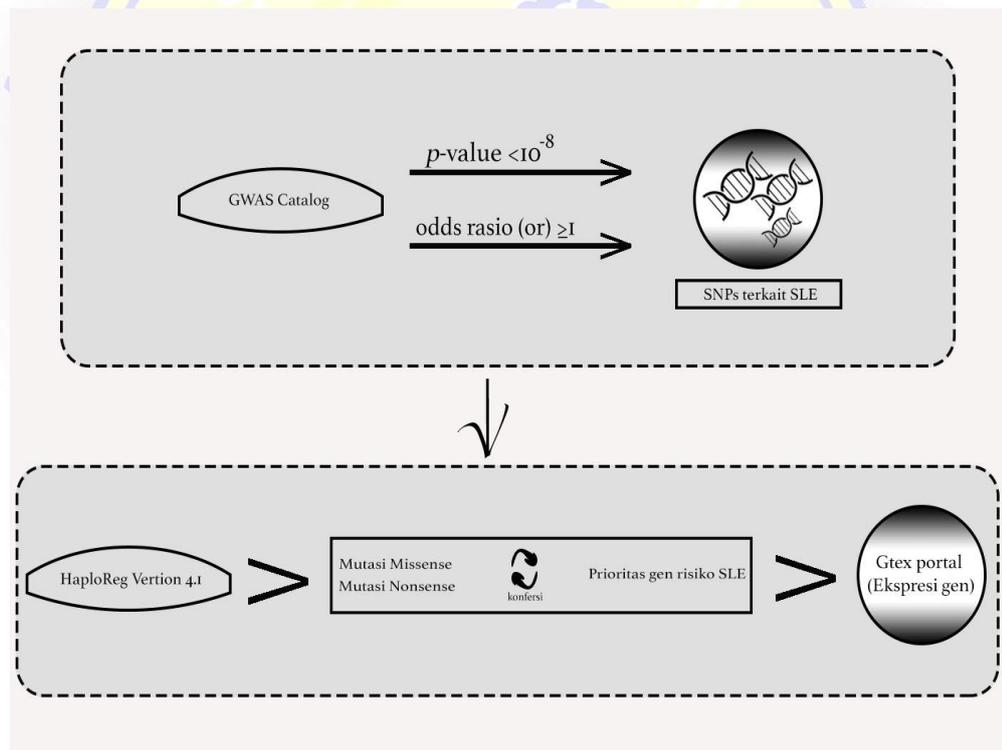
Kromomer berbentuk butiran yang akan dililit oleh benang-benang DNA.

DNA inilah yang merupakan gen pembawa informasi genetik.

g. Lokus adalah letak gen pada suatu kromosom terkait SLE.

3.5. Metode Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data yang digunakan pada penelitian ini dengan cara mendeskripsikan atau menggambarkan data yang terkumpul untuk memprediksi gen yang paling berpengaruh terhadap SLE yang dapat dilihat dari mutasi *missense* dan *nonsense*, dan ekspresi gen. Metode pengolahan dan analisis data penelitian dapat diamati pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Model skematis ini dapat menunjukkan informasi berbasis genom yang dapat diintegrasikan ke dalam gen yang mempengaruhi SLE