# BAB I

# PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Asma adalah suatu kelainan berupa inflamasi (peradangan) kronik saluran napas yang menyebabkan hipereaktivitas bronkus terhadap berbagai rangsangan yang ditandai dengan gejala episodik berulang berupa mengi, batuk, sesak napas dan rasa berat di dada. Asma bersifat fluktuatif (hilang timbul) artinya dapat tenang tanpa gejala tetapi dapat eksaserbasi dengan gejala ringan sampai berat bahkan menimbulkan kematian. [(1)]

Berdasarkan *Global Asthma Report* 2018, 40 juta kematian, atau 70% dari semua kematian di seluruh dunia, disebabkan oleh penyakit tidak menular dengan 80% kematian terjadi di negara berkembang. Penyakit pernapasan kronis, termasuk asma, menyebabkan 15% kematian di dunia. Asma diperkirakan mempengaruhi sebanyak 339 juta orang di seluruh dunia. Asma berada di peringkat ke-16 dunia di antara penyebab utama tahun hidup dengan disabilitas dan peringkat ke-28 di antara penyebab utama beban penyakit, yang diukur dengan *Disability Adjusted Life Years* (DALY). Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar Nasional pada tahun 2018 jumlah pasien asma di Indonesia sebesar 2,4 %.[(2)]

Prevalensi Asma berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur menurut provinsi berdasarkan Laporan Nasional Riskesdas tahun 2018 didapatkan Aceh (2,3%), Sumatera Utara (1,0%), Sumatera Barat (2,0%), Riau (2,2%), Jambi (1,7%), Sumatera Selatan (1,9%), Bengkulu (2,4%), Lampung (1,6%), Bangka Belitung (2,8%), Kepulauan Riau (2,4%), DKI Jakarta (2,6%), Jawa Barat (2,8%), Jawa Tengah (1,8%), DI Yogyakarta (4,5%), Jawa Timur (2,6%), Banten (2,5%), Bali (3,9%), Nusa Tenggara Barat (3,1%), Nusa Tenggara Timur (1,5%), Kalimantan Barat (3,2%), Kalimantan Tengah (3,4%), Kalimantan Selatan (2,8%), Kalimantan Timur (4,0%), Kalimantan Utara (3,3%), Sulawesi Utara (2,1%), Sulawesi Tengah (3,0%), Sulawesi Selatan (2,5%), Sulawesi Tenggara (2,4%), Gorontalo (2,8%), Sulawesi Barat (1,5%),

Maluku (1,9%), Maluku Utara (1,8%), Papua Barat (2,3%), Papua (1,9%), dan rata-rata prevalensi asma di Indonesia (2,4%). [3] Berdasarkan Profil Kesehatan Kabupaten Cirebon didapatkan 84 kasus baru asma di tahun 2018. [4]

Gen *ORMDL3 (ORM1-Like Protein 3 Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3)* berada di kromosom 17q21.1.[5] Gen ini mengkode sebuah protein yang berfungsi menjadi *downregulator* sintesis sfingolipid yang memiliki peran penting dalam inisiasi respon imun paru maka bila gen ini mengalami perubahan fungsi maka sintesis sfingolipid tidak dapat ditekan dan terjadi hiperrespons imun paru. [6]

Gen *ADAM33 (Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33)* terletak pada kromosom 20p13 dan gen ini berfungsi untuk melepas faktor-faktor pertumbuhan tetapi bila terjadi polimorfisme fungsi gen pun akan diekspresikan secara berlebihan sehingga terjadi peningkatan massa otot polos saluran napas dan peningkatan fibroblast dan myoblast aktif yang menyebabkan terjadinya remodeling saluran napas. Gen ini juga melepas sitokin Th2 yang memiliki peran penting dalam hiperrespons imun paru. [7]

Berdasarkan data yang ada sudah banyak studi yang dilakukan mengenai polimorfisme ini namun terdapat perbedaan hasil pada tempat yang berbeda dan juga penelitian ini merupakan penelitian pertama di Cirebon oleh karena itu maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian hubungan polimorfisme *rs12603332-ORMDL3* dan *rs2280091-ADAM33* pada asma dewasa di Cirebon untuk melihat apakah terdapat hubungan dan membandingan antara 2 polimorfisme gen tersebut, karena berdasarkan penelitian-penelitian sebelum rs12603332-*ORMDL3* dan rs2280091-*ADAM33* memiliki hubungan yang disignifikan dengan asma di berbagai ras termasuk asia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian ini adalah bagaimana hubungan polimorfisme rs12603332 gen *ORMDL3* dan rs2280091 gen *ADAM33* dengan penyakit asma?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingan hubungan antara polimorfisme rs12603332 gen *ORMDL3* dan rs2280091 gen *ADAM33* dengan terjadinya penyakit asma pada orang dewasa di Cirebon.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui frekuensi polimorfisme *ORMDL3* di populasi Cirebon
2. Mengetahui frekuensi polimorfisme *ADAM33* di populasi Cirebon
3. Mengetahui hubungan polimorfisme *ORMDL3* dengan pasien asma.
4. Mengetahui hubungan polimorfisme *ADAM33* dengan pasien asma.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Untuk Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat menambahkan informasi terbaru di bidang genetik dalam ilmu pengetahuan mengenai polimorfisme suatu gen dan hubungannya dengan penyakit.

### 1.4.2 Manfaat Untuk Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini dapat menjadi potensi sebagai alat deteksi dini terjadinya penyakit asma sehingga pelayanan kesehatan bisa lebih mengedukasi bagi pasien-pasien yang berpotensi menderita penyakit asma..

### 1.4.3 Manfaat Untuk Penderita Asma

Memberikan wawasan baru kepada pasien-pasien asma bahwa terdapat hubungan antara gen yang dimilikinya terhadap penyakit yang dideritanya.

### 1.4.4 Manfaat Untuk Peneliti

Menambah ilmu pengetahuan dan wawasan penulis dalam menerapkan ilmu yang telah didapat saat penelitian, dan dapat dijadikan

data dasar bagi peneliti selanjutnya agar ilmu yang diteliti dapat dipahami lebih baik lagi.

### 1.5 Orisinalitas Penelitian

**Tabel 1. Orisinalitas Penelitian**

| Peneliti | Judul Penelitian | Metode Penelitian | Hasil Penelitian |
|---|---|---|---|
| Nusrat Saba ,Osman Yusuf ,Sadia Rehman ,Saeeda Munir ,Amna Noor ,Muhammad Saqlain ,Atika Mansoor &Ghazala Kaukab Raja.[8] | *Single nucleotide polymorphisms in asthma candidate genes TBXA2R, ADAM33 FCER1B and ORMDL3 in Pakistani asthmatics a case control study.* | Metode penelitian adalah Observasional dengan desain *case control.* | Data ini menunjukkan bahwa variasi di *TBXA2R* dan *ADAM33* gen ditemukan terkait dengan kerentanan asma di Pakistan. |
| Qi Cheng, Yunxiao Shang.[9] | *ORMDL3 may participate in the pathogenesis of bronchial epithelial-mesenchymal transition in asthmatic mice with airway remodelling.* | Metode penelitian adalah Eksperimental dengan desain *True Experiment.* | Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa *ORMDL3* dapat mengatur EMT di epitel bronkial, sehingga mempengaruhi renovasi saluran napas pada asma. |
| lghar Zeinaly, Naghmeh Vossoughi ,Daniel Elieh Ali Komi, Tohid Kazemi , Zohreh Babaloo , Alireza Razavi , Mohammad | *Investigating the Association of Orosomucoid 1-like 3 (ORMDL3) Gene Polymorphism (rs12603332) with* | Metode penelitian adalah Observasional dengan desain *case control.* | Hasil penelitian gagal untuk menunjukkan hubungan yang signifikan antara |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sajay-Asbaghi , and Mahnaz Sadeghi-Shabestari.[10] | *Susceptibility to Allergic Asthma in Iranian Northwestern Azeri Population.* | | *ORMDL3* rs12603332 dengan kecenderungan asma alergi pada populasi Azeri Barat Laut Iran. |
| Shufen Zhu ,Pengfei Li ,Hong Suo ,Jingsheng Dong ,dan Liying Cui.[11] | *Association of ADAM33 gene polymorphisms with asthma in Mongolian and Han groups in Inner Mongolia.* | Metode penelitian adalah Observasional dengan desain *case control*. | Polimorfisme di lokus T1 secara signifikan terkait etnis Mongolia dan Han, lokus V4 hanya relevan pada pasien Mongolia , dan lokus T2 tidak menunjukkan hubungan yang signifikan pada kedua kelompok etnis. |

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya:

1. Penelitian yang dilakukan oleh Nusrat Saba ,Osman Yusuf ,Sadia Rehman ,Saeeda Munir ,Amna Noor, Muhammad Saqlain ,Atika Mansoor dan Ghazala Kaukab Raja dengan judul *Single nucleotide polymorphisms in asthma candidate genes TBXA2R, ADAM33 FCER1B and ORMDL3 in Pakistani asthmatics a case control study.* Perbedaan dengan penelitian ini adalah waktu dan tempat penelitian.
2. Penelitian yang dilakukan Qi Cheng dan Yunxiao Shang dengan judul *ORMDL3 may participate in the pathogenesis of bronchial epithelial-mesenchymal transition in asthmatic mice with airway*

*remodelling.* Perbedaan dengan penelitian ini adalah variabel bebas, waktu dan tempat penelitian.

3. Penelitian yang dilakukan lghar Zeinaly, Naghmeh Vossoughi ,Daniel Elieh Ali Komi, Tohid Kazemi , Zohreh Babaloo , Alireza Razavi , Mohammad Sajay-Asbaghi , dan Mahnaz Sadeghi-Shabestari dengan judul *Investigating the Association of Orosomucoid 1-like 3 (ORMDL3) Gene Polymorphism (rs12603332) with Susceptibility to Allergic Asthma in Iranian Northwestern Azeri Population.* Perbedaan dengan penelitian ini adalah waktu dan tempat penelitian.
4. Penelitian yang dilakukan Shufen Zhu ,Pengfei Li ,Hong Suo ,Jingsheng Dong ,dan Liying Cui dengan judul *Association of ADAM33 gene polymorphisms with asthma in Mongolian and Han groups in Inner Mongolia.* Perbedaan dengan penelitian ini adalah, waktu dan tempat penelitian.